

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580009612.6

[51] Int. Cl.

C07J 43/00 (2006.01)

C07J 53/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 10 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100549023C

[22] 申请日 2005.3.18

[21] 申请号 200580009612.6

[30] 优先权

[32] 2004.3.25 [33] EP [31] 04101241.0

[86] 国际申请 PCT/EP2005/051265 2005.3.18

[87] 国际公布 WO2005/092912 英 2005.10.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.25

[73] 专利权人 奥尔加依股份有限公司

地址 荷兰奥斯

[72] 发明人 J·A·M·哈默斯玛

J·B·M·里温克尔

[56] 参考文献

WO9945022A1 1999.9.10

DD290198A5 1991.5.23

审查员 毛 丹

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 袁志明

权利要求书 5 页 说明书 34 页

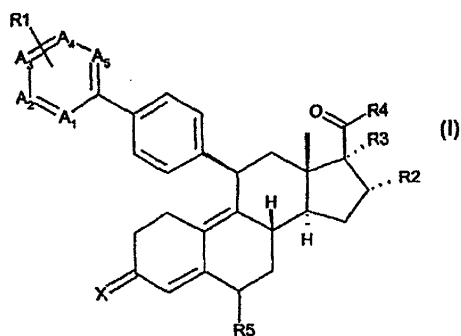
[54] 发明名称

黄体酮受体调节剂

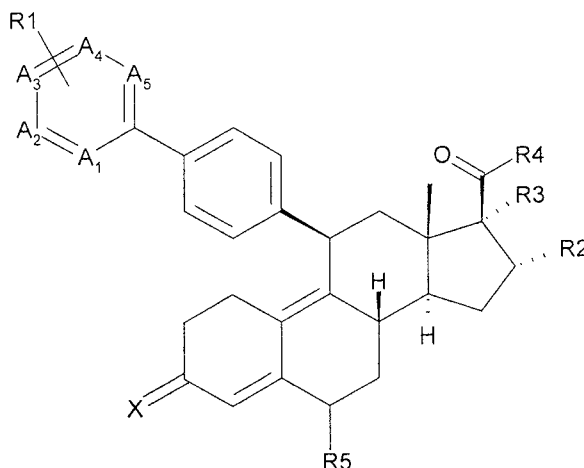
[57] 摘要

本发明提供根据式 I 的化合物，其中式 (I) 是 O、NOH、NO(1-4C) 烷基、NO(1-4C) 酰基；A1-A5 是被 R1 或 N 取代的 C，条件是 A1-A5 中的至少一个并且不多于三个是 N；或者 A1、A2 和 A5 中的一个或两个是 N，并且其它的是被 R1 取代的 C，并且 A3 和 A4 一起代表耦合的苯并环或耦合的五-或六-元含氮芳族环，二者任选被一个或多个卤素和/或取代(1-4C) 烷基；R1 是 H、卤素、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基；R2 是 H、(1-4C) 烷基或(1-6C) 烯基，二者任选被(6-10) 芳基取代，(6-10) 芳基任选被一个或多个卤素和/或(1-4C) 烷基取代；并且 R3 是 H 或任选被一个或多个卤素原子取代的(1-4C) 烷基；并且 R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或取代(1-4C) 烷基；或者 R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-

-或 6-元碳环；并且 R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或取代(1-4C) 烷基；或者 R2 是 H 或(1-4C) 烷基；并且 R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环；R5 是 H 或(1-4C) 烷基；或者其药学上可接受的盐和/或水合物形式和/或前药。



1. 根据式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中



式 I

X 是 O、NOH、 NOC_{1-4} 烷基或 NOC_{1-4} 酰基;

A1-A5 是 N 或被 R1 取代的 C, 条件是 A1-A5 中的至少一个并且不多于三个是 N; 或者

A1、A2 和 A5 中的一个或两个是 N, 并且其它的是被 R1 取代的 C, 并且 A3 和 A4 一起代表稠合的苯并环或稠合的五-或六-元含氮芳族环, 二者任选被一个或多个卤素和/或 C_{1-4} 烷基取代;

每个 R1 独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

R2 是 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烯基, 二者任选被 C_{6-10} 芳基取代, C_{6-10} 芳基任选被一个或多个卤素和/或 C_{1-4} 烷基取代; 并且

R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基; 并且

R4 是环丙基或环丙烯基, 二者任选被一个或多个卤素和/或 C_{1-4} 烷基取代; 或者

R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环; 并且

R4 是环丙基或环丙烯基, 二者任选被一个或多个卤素和/或 C_{1-4} 烷基)取代; 或者

R2 是 H 或 C₁₋₄ 烷基；并且

R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环；

R5 是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

2. 按照权利要求 1 的化合物，其特征在于 A1-A5 是 N 或被 R1 取代的 C，条件是 A1-A5 中的至少一个并且不多于三个是 N。

3. 按照权利要求 1 的化合物，其特征在于 A1、A2 和 A5 中的一个或两个是 N，并且其它的是被 R1 取代的 C，并且 A3 和 A4 一起代表稠合的苯并环或稠合的五-或六-元含氮芳族环，二者任选被卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

4. 按照权利要求 1 的化合物 其特征在于

R2 是 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₆ 烯基，二者任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代，C₆₋₁₀ 芳基任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代；并且

R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

5. 按照权利要求 1 的化合物，其特征在于

R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

6. 按照权利要求 1 的化合物，其特征在于

R2 是 H 或 C₁₋₄ 烷基；并且

R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环。

7. 按照权利要求 2 的化合物，其特征在于

R2 是 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₆ 烯基，二者任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代，C₆₋₁₀ 芳基任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代；并且

R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

8. 按照权利要求 2 的化合物，其特征在于

R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

9. 按照权利要求 2 的化合物，其特征在于

R2 是 H 或 C₁₋₄ 烷基；并且

R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环。

10. 按照权利要求 3 的化合物，其特征在于

R2 是 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₆ 烯基，二者任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代，C₆₋₁₀ 芳基任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代；并且

R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

11. 按照权利要求 3 的化合物，其特征在于

R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或 C₁₋₄ 烷基取代。

12. 按照权利要求 3 的化合物，其特征在于

R2 是 H 或 C₁₋₄ 烷基；并且

R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环。

13. 按照权利要求 1 的化合物，其特征在于 X 是 O。

14. 按照权利要求 4 的化合物，其特征在于 R4 是环丙基。

15. 按照权利要求 5 的化合物，其特征在于 R4 是环丙基。

16. 按照权利要求 2 的化合物，其特征在于 A1、A3、A4 和 A5 是被 R1 取代的 C，并且 A2 是 N。

17. 按照权利要求 4 的化合物，其特征在于 R2 是 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烯基。

18. 按照权利要求 13 的化合物，其特征在于
A1、A3、A4 和 A5 是被 R1 取代的 C，并且 A2 是 N；
R2 是 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烯基；并且
R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基；并且
R4 是环丙基；或者
R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环；并且
R4 是环丙基。

19. 按照权利要求 13 的化合物，其特征在于
A1、A3、A4 和 A5 是 C；
A2 是 N；
R1 是 H
R2 是甲基；
R3 是 H；
R4 是环丙基；

R5 是 H。

20. 按照权利要求 13 的化合物，其特征在于

A1、A3、A4 和 A5 是 C；

A2 是 N；

R1 是 H

R2 是乙烯基；

R3 是 H；

R4 是环丙基；

R5 是 H。

21. 药物组合物，它包含权利要求 1~20 任一项的化合物和药学上可接受的载体。

22. 按照权利要求 21 的药物组合物，其用于避孕。

23. 按照权利要求 21 的药物组合物，其用于激素替代疗法。

24. 按照权利要求 21 的药物组合物，其用于治疗妇科疾病。

25. 按照权利要求 1~20 任一项的化合物用于制备药物的用途，其中所述药物用于激素替代疗法或用于治疗妇科疾病。

26. 按照权利要求 1~20 任一项的化合物用于制备避孕药的用途。

黄体酮受体调节剂

发明领域

本发明涉及避孕、激素替代疗法(HRT)和妇科疾病的治疗,以及癌症和其它疾病的辅助治疗的领域。

本发明提供新的调节黄体酮受体的甾族化合物(它们对黄体酮受体既具有激动性调节活性,又具有拮抗性调节活性)、它们的制备方法和它们在治疗中的应用。

发明背景

细胞内受体是一类结构相关的蛋白质,它们参与基因转录的调节。甾族化合物受体是包括黄体酮受体(PR),雄激素受体(AR),雌激素受体(ER),糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)的这些受体的子集。基因的调节需要细胞内受体和相应的配体,该配体具有以影响基因转录的方式选择性地与所述受体结合的能力。

已知黄体酮受体调节剂(结合孕激素和抗结合孕激素)在女性的健康中具有重要作用。PR的天然配体是类固醇激素黄体酮,但已经合成了也起配体作用的化合物(参见例如 Jones 等人美国专利 No. 5,688,810)。

目前结合孕激素被广泛地用于激素避孕和 HRT 中。结合孕激素的其它重要的临床应用是治疗妇科疾病(例如 子宫内膜异位,痛经,功能异常性子宫出血,严重经前综合征),乳腺癌,热潮红和心境障碍,以及 IVF 期间的黄体支持。另外,它们与其它激素和/或其它疗法结合应用,包括,但不限于,化疗剂例如细胞毒性剂和细胞生长抑制剂、免疫调节剂例如干扰素和白介素、生长激素或其它细胞因子、激素疗法、外科手术和放射治疗。

已证明目前的类固醇结合孕激素是非常安全和非常耐受的。然而

有时,报道副作用(例如乳房触痛、头痛、抑郁症和体重增加),它们归因于这些类固醇结合孕激素,单独或与雌激素化合物结合。另外,一种受体的类固醇配体通常表现出与其它的类固醇受体的交叉反应性。许多结合孕激素还例如与雄激素受体结合,而许多抗结合孕激素对糖皮质激素受体具有亲和性。

与结合孕激素结合的抗结合孕激素也适用于避孕方案和激素替代方案中,例如在 WO 99/25360 和 WO 97/49407 中所述。因此发现在一个分子内既具有结合孕激素特性又具有抗结合孕激素特性的化合物将是有用的。

WO 99/45022 描述了 20-酮-11 β -芳基类固醇,其对黄体酮受体具有拮抗活性或激动活性。在 WO 99/45022 中公开的许多化合物中,三或四个化合物既具有黄体酮拮抗剂活性又具有激动剂活性。这些化合物中没有一个在 16 位; 17 α 位具有取代基,它们具有乙酰氧基,乙酰氧基甲基或甲氧基甲基取代基。

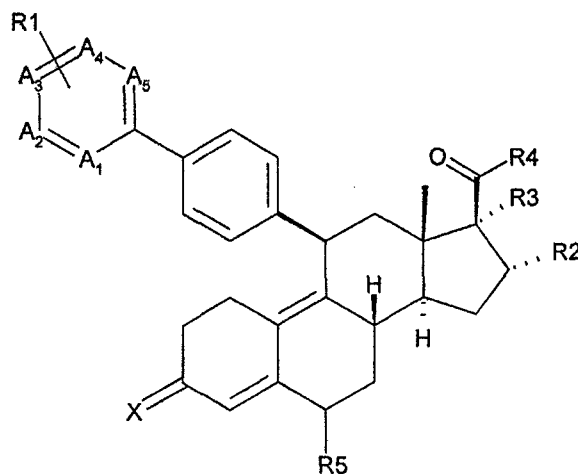
EP 349481 中描述的化合物在 11 β 位含有 4-[(3-吡啶基)苯基]取代基并且在 16 位没有取代基; 这些化合物中没有一个在 17 位具有环丙基羰基或环丙烯基羰基取代基,在 17 位也没有螺环烷酮或螺环烯酮取代基。EP 349481 的化合物只具有抗结合孕激素特性。

本发明令人意外地公开了,在 16 位和 17 位具有(11 β)-[4-(氮杂-芳基)苯基]取代基和各种各样取代基的新类固醇化合物在一个化合物内具有混合的 PR 激动剂活性和 PR 拮抗剂活性的特性(下文称为混合的 P/AP 特性)。这些化合物特别适用于避孕、HRT 和妇科疾病的治疗。

Cook 等人(Life Sciences 52(1993), 155-162)描述了如下可能性: 在 17 α 位具有乙酰氧基取代基、具有抗结合孕激素特性的类固醇,通过删除该取代基,可被转化成具有混合特性的化合物,而在 16 α 位引入取代基可将所述化合物转为完全激动剂。令人意料之外的是,这不是本发明公开的新化合物的情况,本发明公开的新化合物均匀地具有混合的特性,具有不同的 16 α -和 17 α -取代基的组合(包括氢)。

本发明的详细描述

本发明提供结构式 I 的化合物，或其药学上可接受的盐和/或水合物形式和/或前药，



式 I

其中

X 是 O、NOH、NO(1-4C)烷基、NO(1-4C)酰基；

A1-A5 是被 R1 或 N 取代的 C，条件是 A1-A5 中的至少一个并且不多于三个是 N；或者

A1、A2 和 A5 中的一个或两个是 N，并且其它的是被 R1 取代的 C，并且 A3 和 A4 一起代表稠合的苯并环或稠合的五-或六-元含氮芳族环，二者任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代；

每个 R1 独立地选自 H、卤素、(1-4C)烷基和(1-4C)烷氧基；

R2 是 H、(1-4C)烷基或(1-6C)烯基，二者任选被(6-10C)芳基取代，(6-10C)芳基任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代；并且

R3 是 H 或(1-4C)烷基，任选被一个或多个卤素原子取代；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代；或者

R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环；并且

R4 是环丙基或环丙烯基，二者任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代；或者

R2 是 H 或(1-4C)烷基；并且

R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环

R5 是 H 或(1-4C)烷基。

在一个实施方案中, A1-A5 是被 R1 或 N 取代的 C, 条件是 A1-A5 中的至少一个并且不多于三个是 N。

在另一个实施方案中, A1、A2 和 A5 中的一个或两个是 N, 并且其它的是被 R1 取代的 C, 并且 A3 和 A4 一起代表稠合的苯并环或稠合的含氮环, 二者任选被卤素和/或(1-4C)烷基取代。

在一个实施方案中, R2 是 H、(1-4C)烷基或(1-6C)烯基, 二者任选被(6-10C)芳基取代, (6-10C)芳基任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代; 并且 R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的(1-4C)烷基; 并且 R4 是环丙基或环丙烯基, 二者任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代。

在另一个实施方案中, R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环; 并且 R4 是环丙基或环丙烯基, 二者任选被一个或多个卤素和/或(1-4C)烷基取代。

在再一个实施方案中, R2 是 H 或(1-4C)烷基; 并且 R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元饱和的或未饱和的碳环。

在特定的实施方案中, X 是 O。

在另一个特定的实施方案中, R4 是环丙基。

在再一个特定的实施方案中, A1、A3、A4 和 A5 是被 R1 取代的 C, 并且 A2 是 N。

在一个实施方案中, R2 是 H、(1-4C)烷基或(1-4C)烯基。

在特定的实施方案中, X 是 O, A1、A3、A4 和 A5 是被 R1 取代的 C, 并且 A2 是 N; R2 是 H、(1-4C)烷基或(1-4C)烯基; 并且 R3 是 H 或任选被一个或多个卤素取代的(1-4C)烷基; 并且 R4 是环丙基; 或者

R2 与 R3 一起形成 3-、4-、5-或 6-元碳环; 并且

R4 是环丙基。

在特殊的实施方案中, X 是 O, A1、A3、A4 和 A5 是 C; A2 是 N; R1 是 H; R2 是甲基; R3 是 H; R4 是环丙基; 并且 R5 是 H。

在另一个特殊的实施方案中, X 是 O, A1、A3、A4 和 A5 是 C; A2 是 N; R1 是 H; R2 是乙烯基; R3 是 H; R4 是环丙基; 并且 R5 是 H。

设想本发明的化合物用于治疗。

本发明提供包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一个实施方案中, 设想该药物组合物用于避孕。在另一个实施方案中, 设想该药物组合物用于激素替代疗法。在再一个实施方案中, 设想该药物组合物用于治疗妇科疾病。

本发明还涉及本发明的化合物制备药物的用途。在一个实施方案中, 本发明的化合物的用途是用于制备避孕药。在另一个实施方案中, 本发明的化合物的用途是用于制备用于激素替代疗法的药物或者用于治疗妇科疾病的药物。

本发明还提供一种避孕的方法, 它包括给需要它的受试者给予药理学有效量的本发明的化合物。

本发明还提供一种治疗妇科疾病的方法, 它给需要它的受试者给予药理学有效量的本发明的化合物。

通过用 H_2NOH 、 H_2NO (烷基)或 H_2NO (酰基)或这些胺的盐处理, 由其中 X 是 O 的式 I 的化合物制备其中 X 是 NOH 、 NO (烷基)或 NO (酰基)的式 I 的化合物。

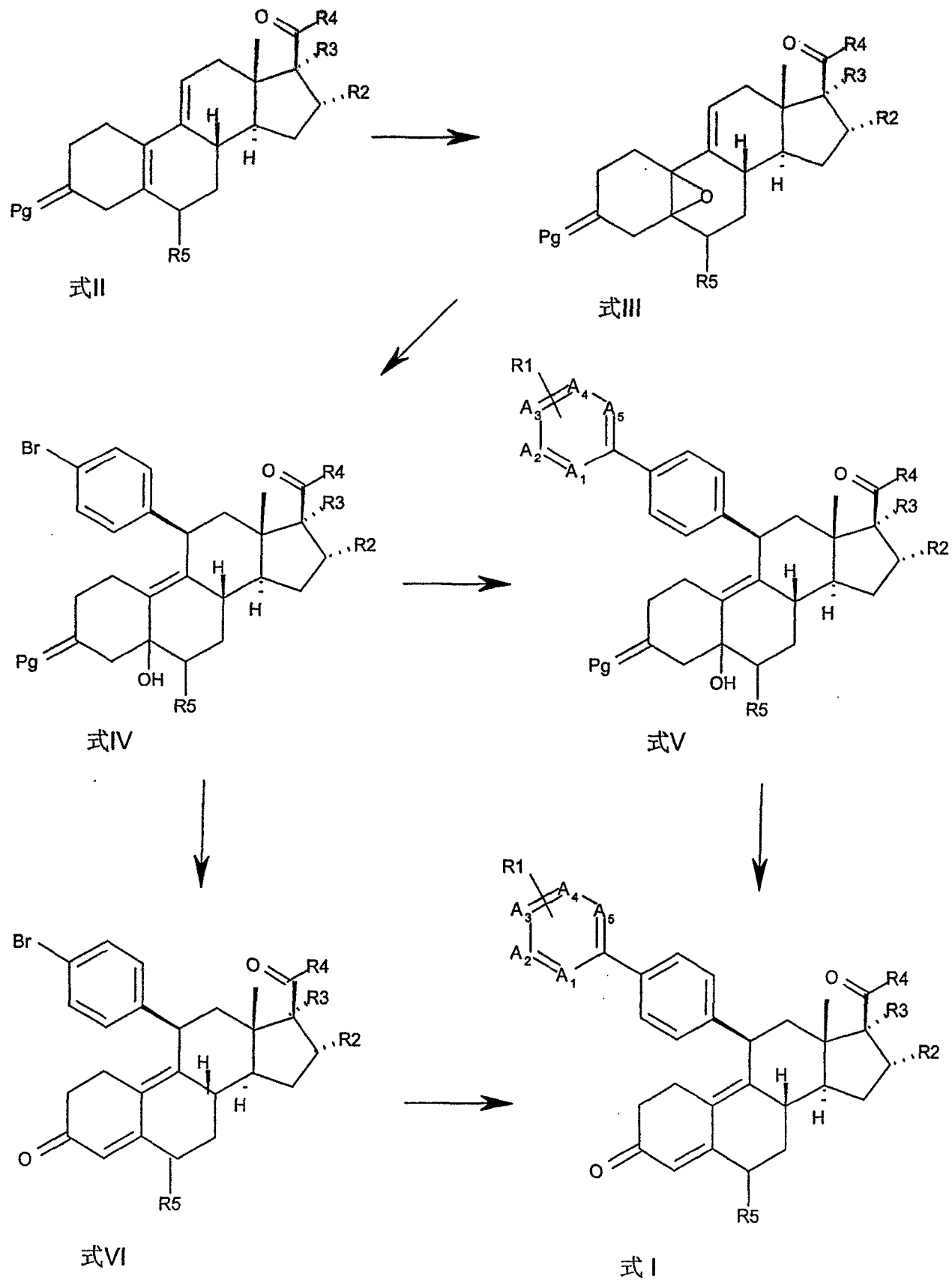
如方案 1 中所述, 由式 II 的化合物制备其中 X 是 O 的式 I(方案 1 中的式 I)的化合物。在该方案中, Pg 是类固醇 3 位羰基官能的适合保护基。本领域中已知的多种保护基描述在 Greene T.W.和 Wuts P.G.M. 的“Protective Groups In Organic Synthesis” (John Wiley & Sons, New York)。适合类型的保护基是酮缩醇; 尤其是, 环酮缩醇, 例如 1,3-二氧戊环类是适合的。在该反应顺序中使用类固醇 17 位上的羰基本身, 或者以合成等效物例如羟基甲基(随后在合成中立即将其氧化回羰基)的形式掩蔽。另一种选择是用保护基例如酮缩醇保护羰基。

使用本领域中已知的不同方法, 例如在三氟乙酰苯的存在下用过氧化氢处理, 将式 II 的化合物氧化为式 III 的环氧化物。在适合的 Cu(I) 盐例如铜(I)氯化物的存在下用(4-溴代苯基)镁溴化物处理该环氧化

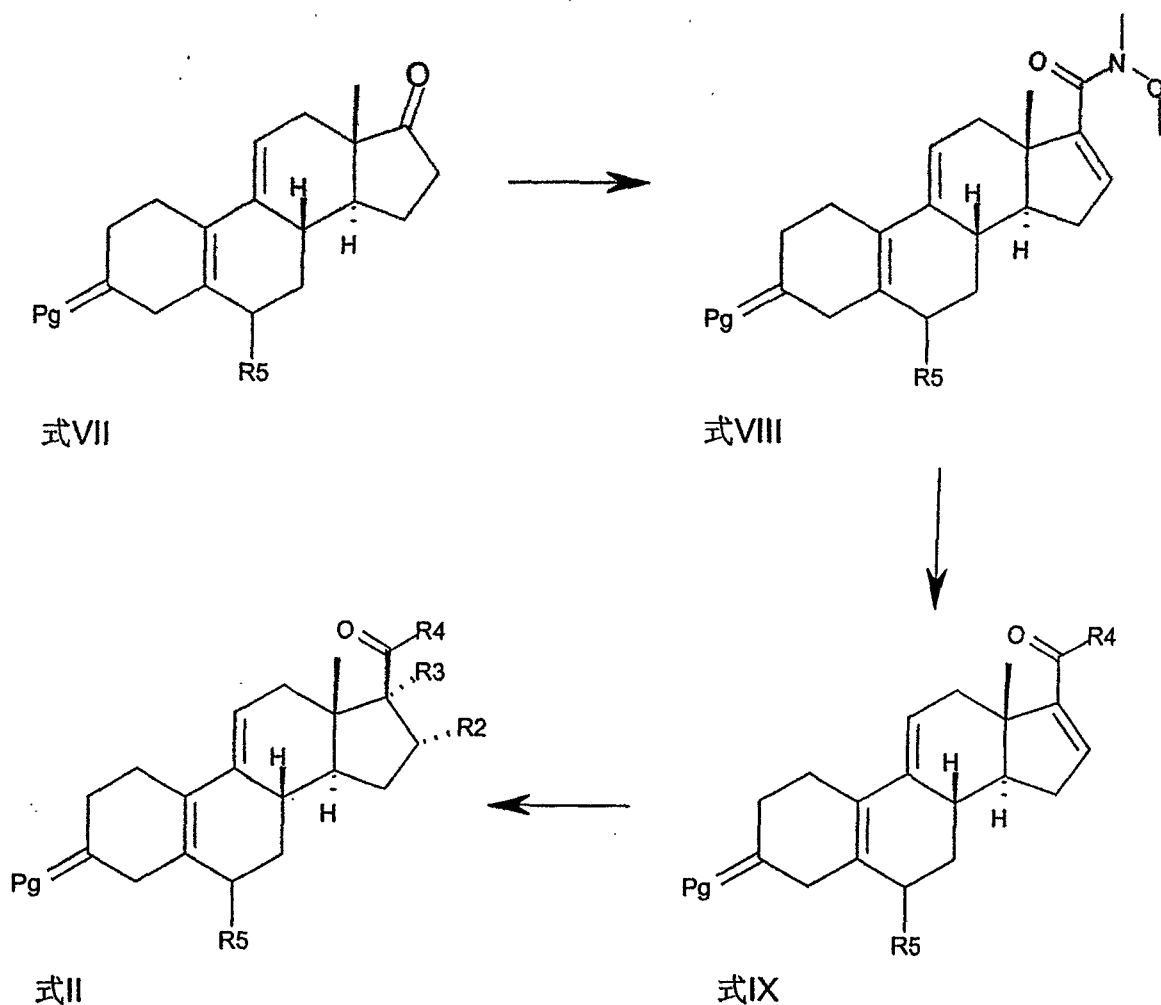
物，产生式 IV 的化合物。使用钯-介导的交叉偶联反应例如 Suzuki、Stille 或 Negishi 反应，将式 IV 的化合物转化为 V 的化合物。使用本领域中已知的方法例如，在酮缩醇的情况下，使用含水酸，除去式 V 的化合物的保护基，得到式 I 的化合物。可以将这类脱保护的方法应用到式 IV 的化合物，以产生式 VI 的化合物。使用钯-介导的交叉偶联反应可以将后者化合物转化为式 I 的化合物。

如方案 2 中所示，由式 VII 的化合物制备其中 R4 是环丙基或环丙烯基的式 II 的化合物。文献(例如 van den Heuvel, M.J. 和 Groen, M.B. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 112, 107(1993), EP289073, EP277676, DE3617883, EP549041, EP 582338)中描述了式 VII 的化合物。使用碱和三氟甲基磺酸化试剂可以将式 VII 的化合物转换成烯醇三氟甲基磺酸酯。适合的试剂组合的例子是锂六甲基二硅氮烷作为碱，接着添加 N-苯基-双(三氟甲磺二酰亚胺)作为三氟甲基磺酸化试剂。在 N,O-二甲基羟胺的存在下使用钯介导的羰基化，将得到的烯醇三氟甲基磺酸酯转化为式 VIII 的化合物。用环丙基-Grignard、环丙基锂氧化物(cyclopropyllithiate)、环丙烯基-Grignard 或环丙烯基锂氧化物处理式 VIII 的化合物，产生式 IX 的化合物。在适合 Cu(I)盐的存在下用 R2-锂氧化物或 R2-Grignard 化合物处理后者化合物，接着用水猝灭，产生其中 R3 是 H 的式 II 的化合物；或者，用烷基化试剂例如甲基碘或类似物猝灭以产生其中 R3 是烷基的式 II 的化合物。

使用美国专利 No. 5,084,450 中描述的方法，可以制备其中 R3 与 R4 一起形成 5-元碳环的式 II 的化合物。通常，使用 Mash, E.A.等人在 *J. Org. Chem.* 55, 2045(1990)中描述的方法由式 VII 的化合物，可以制备其中 R3 与 R4 一起形成 5-、6-或 7-元碳环的式 II 的化合物。在该出版物中，应用所述方法将酮转化为 6-元螺环化合物。通过使用 4-碘代丁基叔-丁基二甲基甲硅烷基醚或 6-碘代己基叔-丁基二甲基甲硅烷基醚，代替在出版物中制备 6-元螺环化合物应用的 5-碘代戊基叔-丁基二甲基甲硅烷基醚，可以将该方法延伸到 5-或 7-元螺环化合物。



方案 1



方案2

根据本发明的化合物是在上式 I 中所定义的化合物、其盐、其水合物和/或其前药。

在本发明的化合物含有适合碱性的氮原子的那些情况下，该化合物可以游离碱的形式或药学上可接受的盐的形式被使用。

术语药学上可接受的盐代表那些在医学判断的范围内，适用于与人和/或动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等，并且与合理的利益/风险比相称的盐。在本领域中药学上可接受的盐是熟知的。在最终分离和纯化本发明的化合物过程中可以获得它们，或通过使游离碱官能与适合的无机酸例如盐酸、磷酸或硫酸，或与有机酸例如抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、丙二酸、富马酸、乙

醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等反应，可以单独获得它们。

前药代表在体内快速转化为上式的母体化合物的化合物，例如通过在胃和/或在血液中的水解，在肝脏中的代谢或本领域的技术人员已知的其它过程。例如，本领域的技术人员将认识到，可以预期其中 X 是 H₂ 的式 I 的化合物被代谢为其中 X 是 O 的类似化合物，其在体外表现出活性，即使其中 X 是 H₂ 的前药不表现出活性。

在根据式 I 本发明化合物的定义中使用的术语具有下列含义：

-(1-4C)烷基是支化的或未支化的烷基，具有 1-4 个碳原子，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲-丁基或叔-丁基；

-(1-4C)烷氧基是指(1-4C)烷氧基，其中(1-4C)烷基具有如上所定义的含义；

-(1-6C)烯基是支化的或未支化的烯基，具有 1-6 个碳原子，例如乙烯基、1-甲基-乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基等；

-(6-10)芳基是具有 6-10 个碳原子的碳环芳族基团，例如苯基、1-萘基或 2-萘基；

-(1-4C)酰基是具有 1-4 个碳原子的烷基羰基基团，例如甲酰基、乙酰基或丙酰基；

-氮杂-芳基是指单环或双环芳族环系，其中至少一个环含有至少一个氮原子。例子包括，但不限于，吡啶基、嘧啶基、喹啉基、萘啶基等；

- 碳环，当在环的上下文中提到时，是指构成环的所有原子是碳原子；

- 螺环烷烃是由其两个末端原子连接到相同（碳）原子上，由此形成螺环系统的烷烃二基组成的取代基；

- 螺环烯烃是由其两个末端原子连接到相同（碳）原子上，由此形成螺环系统的烯烃二基组成的取代基；

- 前缀(1-4C)、(2-4C)等具有将所示基团的含义限定为 1 至 4，2 至 4 等个碳原子的基团的通常含义；

- 卤素是指氟、氯、溴和碘；

-螺环烷酮(spirocycloalkanone)是其中碳原子之一形成羰基的螺环烷烃环;

-螺环烯酮(spirocycloalkenone) 是其中碳原子之一形成羰基的螺环烯烃环。

本发明化合物的结合孕激素受体亲和力和功效使得它们适用于控制生育力和生殖,例如用于雌性避孕,并且还适用于雌性 HRT,治疗妇科疾病,作为雄性避孕的成分以及用于集中于不同组织中黄体酮受体的数量和/或定位的诊断方法。对于后者的目的,可以优选制备本发明化合物的同位素标记的变体。

本发明的化合物还可适用于治疗子宫内膜异位、经血过多、异常子宫出血、痛经、痤疮、纤维瘤、骨质疏松和其它骨疾病、骨部分修复、肌缺乏(sarcopenia)、脆弱、皮肤老化、雌性性功能障碍、绝经后症状、动脉粥样硬化、再生障碍性贫血、脂肪营养不良、化疗的副作用、肿瘤(定位于例如乳腺、卵巢或子宫中)及其它。

可以联合雌激素、雄激素、结合孕激素、抗结合孕激素和其它的适合的化合物例如叶酸、维生素、矿物质等给予本发明的化合物。

测定受体结合的方法以及测定化合物的生物活性的体外和体内试验是熟知的。通常,用本发明的化合物处理表达的受体(或其功能性部分)并且测量结合或者功能反应的兴奋或抑制。

为测定功能反应,使编码黄体酮受体基因,优选人受体的分离的 DNA 在适合的宿主细胞中表达。这样的细胞可以是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,但是其它的细胞也是适合的。优选细胞是哺乳动物来源的。构建重组黄体酮受体-表达性细胞系的方法在本领域中是熟知的(Sambrook 等人, Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 最近版)。通过表达编码期望的蛋白质的 DNA 获得受体的表达。

目前,定点突变、附加序列的连接、PCR 和适合表达系统的构建的技术在本领域中都是熟知的。使用标准的固相技术,可以合成构建编码期望的蛋白质的 DNA 的部分或全部,优选包括连接终止的限制

位点。转录和翻译所包含的编码序列的适合控制元件可以通过 DNA 编码序列提供。正如熟知的，表达系统是可利用的，其与多种宿主兼容，包括原核宿主例如细菌和真核宿主例如酵母、植物细胞、昆虫细胞、哺乳动物细胞，禽细胞等。

然后使表达受体的细胞与本发明的化合物接触，以观察结合，或者功能反应的兴奋或抑制。

或者，可以使用分离的含有表达的受体的胞质溶胶测量本发明化合物的结合。

为测量结合，可以使用放射性或荧光标记的化合物。可以使用天然的激素，或与受体结合的其它化合物作为参照化合物。作为替代方案，也可以进行竞争结合试验。另一种测定法涉及通过测定受体-介导的天然靶基因 mRNA（即通过在该基因的启动子区域中受体的结合被受体调控的基因）的调控，来筛选本发明的黄体酮受体混合的激动剂/拮抗剂化合物。靶基因 mRNA 的水平将降低或增加，这取决于本发明的化合物与该受体结合后产生的抑制或兴奋效应。

除了直接测量暴露细胞中的 mRNA 水平以外，还可以使用除了转染有受体编码 DNA 以外还转染有第二 DNA 编码报道基因的细胞，其表达对受体与特定报道基因的启动子中效应元件的结合有反应。这样的效应元件可以是经典的激素-效应元件，其在本领域中是熟知的并且被描述例如在 Beato, M, Chalepakis, G, Schauer, M, Slater, EP J. Steroid Biochem. 5(1989) 737-47 中，或者可以使它们与新的效应元件连接的这样的方式进行构建。通常，报道基因表达可通过对黄体酮受体结合反应的任意效应元件控制。适合的报道基因例如是 LacZ、碱性磷酸酶、萤火虫萤光素酶和绿荧光蛋白。

为选择对黄体酮受体具有混合的调节作用的本发明的化合物，当使用(16 α)-16-乙基-21-羟基-19-去甲孕-4-烯-3,20-二酮作为对照时，以激动模式的测试必须导致最大活性的大约 15%至大约 85% 之间的内在活性。此外，应该在 10^{-6} 或更低的浓度，优选在 10^{-8} 或更低的浓度达到该最大激动活性。

当使用(6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-(二甲氨基)苯基]-4',5'-二氢-6-甲基螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-呋喃]-3-酮作为参照时,以拮抗模式的测试必须导致最大活性的大约 85%至大约 15%之间的内在活性。

另外的标准是 IC₅₀ 值,其必须是 $<10^{-6}$ M,优选 $<10^{-8}$ M。本领域的技术人员将理解,具有混合的 P/AP 特性的本发明化合物被理解为具有从大约 15%的最小内在激动活性和大约 85%的最大内在拮抗活性的组合变化至大约 85%的最大内在激动活性和大约 15%的最小内在拮抗活性的组合的特征。本领域的技术人员还将认识到,由于试验中的生物学变异,它并不总是必然是内在激动活性和内在拮抗活性加起来刚好 100%的情况。

技术人员还将认识到,理想的 EC₅₀ 和 IC₅₀ 值取决于被测试的本发明的化合物。例如,EC₅₀ 小于 10^{-6} M 的化合物通常被认为是药物选择的候选者。优选该值低于 10^{-8} M。然而,具有更高的 EC₅₀ 和/或 IC₅₀,但对特殊受体具有适合的选择性(或者激动和拮抗选择性的组合)的化合物,仍然可以是药物选择的候选者。

为选择强效和适合的配体的目的,基本上可以使用可产生关于可能受体激活信息的哺乳动物细胞(细胞系或原代培养物)中任意反式激活试验。使用具有来源于不同器官的细胞的多种细胞系统的增加值,将是获得关于所述配体的潜在组织特异性的信息。经常用于该终点的细胞的非限制性例子是(除了 CHO 细胞以外),例如 T47D 细胞、MCF7 细胞、ECC-1 细胞,HeLa 细胞、子宫内膜细胞的原代培养物和垂体细胞。

本发明的化合物(也被称为活性成分)的适当给药途径是口服、直肠、鼻、局部(包括透皮、口腔和舌下),阴道或胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内和真皮内)给药或通过植入给药。在特定的实施方案中,可以口服给予所述化合物。活性成分或其药物组合物给药的精确剂量和方案,将必然取决于要获得的治疗效果(例如避孕、HRT、子宫内膜异位)并且可随特殊的化合物、给药途径和被给予药物的个体受试者的年龄和情况而变化。

通常,胃肠外给药需要的剂量低于更依赖于吸收的其它给药方法。然而,人的剂量可能含有 0.0001-25 mg 每千克体重。期望的剂量可以一个剂量或在一天中以适当间隔给予的多个亚剂量的形式提供,或者,在雌性接受者的情况下,在整个月经周期以适当(每天)间隔给予的剂量形式提供。

因此本发明还涉及药物组合物,它包含根据式 I 的化合物,混合有药学上可接受的辅助剂,任选有其它的治疗剂。该辅助剂必须是“可接受的”,其含义是可与组合物中的其它成分兼容,并且对其接受者无害。

药物组合物包括那些适合于口服、直肠、鼻、局部包括透皮、口腔和舌下),阴道或胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内和真皮内)给药或通过植入给药的药物组合物。可以通过药学领域中已知的方法制备组合物,例如,使用例如在 Gennaro 等人,Remington's Pharmaceutical Sciences(18th ed., Mack Publishing company, 1990, 特别参见 Part 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*)中描述的方法。

这类方法包括将活性成分与任意辅助剂结合的步骤。辅助剂,也被称为辅助成分,包括本领域中常用的那些(Gennaro, 上文),例如载体、填充剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂、抗氧化剂和湿润剂。

适合于口服给药的药物组合物可以离散的剂量单位例如小丸、片、糖衣丸或胶囊的形式,或以粉末或颗粒的形式,或以溶液或悬浮液的形式提供。活性成分也可以一次性剂量(bolus)或糊剂的形式提供。还可以将组合物加工成用于直肠给药的栓剂或灌肠剂。

本发明还包括与包装材料组合的如前文所述的药物组合物,包括用于如前文所述的用途使用该组合物的用法说明。

关于胃肠外给药,适合的组合物包括水性和非水性无菌注射剂。组合物可以在单位剂量或多剂量容器,例如密封的小瓶和安瓿中提供,并且可以贮藏在使用前仅需要添加无菌液体载体,例如水的冷冻干燥(冻干)条件下。适合于通过鼻吸入给药的组合物或制剂包括细粉或

雾状物，其可以通过定量加压气溶胶、雾化器或吹入器产生。

本发明的化合物还可以由被调节释放速率的膜包裹的活性物质的核组成的装置的形式给药。这类植入物在皮下或局部应用，并且将在相对长的时间内（例如从几周到几年）以大致恒定速率释放活性成分。制备这类可植入药物装置的方法在本领域中是已知的，例如 EP 303,306 中所述的。

本发明的化合物还可以阴道环的形式给药，例如 EP 876815 中所述的。

一般说来，可以通过有机化学领域中已知的不同方法生产本发明的化合物。更具体地说，可以使用如上文和下文的方案和实施例中所举例说明的合成路径。在所述方案和实施例中使用了下面的缩写：

THF	: 四氢呋喃
DMF	: N,N-二甲基甲酰胺
NaHCO ₃	: 碳酸氢钠
NH ₄ Cl	: 氯化铵
Na ₂ S ₂ O ₃	: 硫代硫酸钠
SiO ₂	: 二氧化硅(硅胶)
Na ₂ SO ₄	: 硫酸钠
MgSO ₄	: 硫酸镁
LCMS	: 液相色谱法/质谱法
HPLC	: 高效液相色谱法
NMR	: 核磁共振
M	: 摩尔

在下面的实施例中进一步描述了本发明，这些实施例不以任何方式限制本发明所要求保护的范围。

实施例

实施例 1

(11 β ,16 α ,17 β)-17- 环丙基羧基 -16- 甲基 -11-[4-(3- 吡啶基

(pyridinyl))苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

a. 17-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

将六甲基二硅氮烷锂(1M 在 THF 中, 478 mL, 478 mmol)添加到 THF(1 L) 中并在氮气氛下冷却到 -40°C 。滴加雌-5(10),9(11)-二烯-3,17-二酮环 3-(1,2-乙烷二基乙缩醛)(50 g, 159 mmol) 在无水 THF (500 mL)中的溶液, 同时缓慢地升高反应温度直到 -15°C 。在 -15°C 搅拌 30 分钟后, 分批滴加 N-苯基-双(三氟甲磺二酰亚胺)(62.5 g, 175 mmol)并在 0°C 搅拌反应混合物 3 小时。滴加饱和的 NaHCO_3 水溶液(放热), 接着滴加水。分离有机层并用乙酸乙酯提取水层三次。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯, 4/1) 纯化粗产物, 产生 17-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(90.1 g, 159 mmol, 100% 收率, 还含有一些溶剂)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91(s, 3H), 1.20-2.55(m, 16H), 3.98(s, 4H), 5.52(m, 1H), 5.59(m, 1H)。

b. N-甲氧基-N-甲基-3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]氧代-雌-5(10),9(11),16-三烯-17-甲酰胺

将三乙胺(221 mL, 1.59 mol)、三苯基膦(6.67 g, 25 mmol)和 N,O-二甲基羟胺.HCl(82.2 g, 843 mmol) 添加到 17-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(70.9 g, 159 mmol) 在 DMF(1.5 L)中的溶液中。使一氧化碳通过溶液 10 分钟, 然后添加乙酸钨(II)(2.86 g, 12.7 mmol)并在 60°C 在 CO 气氛下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液并用乙酸乙酯提取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO_2 , 庚烷/乙酸乙酯, 2/1) 纯化粗产物, 产生 N-甲氧基-N-甲基-3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]雌-5(10),9(11),16-三烯-17-甲酰胺(59.7 g, 139 mmol, 87% 收率, 还含有一些溶剂)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.97(s, 3H), 1.25-2.58(m, 16H), 3.25(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.99(s, 4H), 5.58(m, 1H), 6.41(m, 1H)。

c. 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

在氮气氛围下将环丙基溴化物(22.3 mL, 278 mmol)在二乙醚(20 mL)中的溶液缓慢地添加到冷却的(0 °C)碎锂(5.8 g, 834 mmol)在乙醚(380 mL)中的悬浮液中(放热)。搅拌反应混合物 90 分钟,同时升高温度至室温。将该锂氧合物(lithiate)的溶液缓慢地添加到冷却的(0 °C)N-甲氧基-N-甲基-3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]雌-5(10),9(11),16-三烯-17-甲酰胺(59.7 g, 139 mmol)在 THF (260 mL) 中的溶液中。在 0 °C 搅拌该混合物 2 小时后,滴加饱和的 NH₄Cl 水溶液(放热),接着滴加水。分离有机层并用乙酸乙酯提取水层三次。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯, 4/1)纯化粗产物,产生 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(33.9 g, 93 mmol, 67% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82-2.67(m, 24H), 3.99(s, 4H), 5.59(m, 1H), 6.88(m, 1H)。

d. (16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

在氮气氛围下将氯化甲基镁(3M 在 THF 中, 92.6 mL, 278 mmol)添加到搅拌和冷却的(0 °C)乙酸铜(II)(1.7 g, 9.3 mmol)在 THF (1 L)中的溶液中。滴加 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(33.9 g, 93 mmol)和氯化三甲基甲硅烷基(58.5 mL, 463 mmol)在 THF (500 mL)中的溶液,同时保持温度在 0 °C。1 小时后滴加另一当量的氯化甲基镁并在 0 °C 持续搅拌 30 分钟。滴加饱和的 NH₄Cl 水溶液,接着滴加水。分离有机层并用乙酸乙酯提取水层三次。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄)并蒸发至干,产生 (16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(32.9 g, 86 mmol, 93% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61(s, 3H), 0.80-2.79(m, 26H), 3.99(s, 4H), 5.55(m, 1H)。

e. (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-5,10-环氧基-16-甲基雌-9(11)-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

向(16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(32.9 g, 86 mmol)在二氯甲烷(500 mL)中的搅拌的溶液中,添加吡啶(2.1 mL, 26.7 mmol)、三氟乙酰苯(12.1 mL, 86.1 mmol)和过氧化氢(30%在水中, 96.1 mL)。在环境温度下剧烈搅拌得到的两相系统 2 天。分离有机层并用二氯甲烷提取水层两次。用饱和的 Na₂S₂O₃ 水溶液洗涤合并的有机层两次,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯, 5/1)纯化粗产物,产生(5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-5,10-环氧基-16-甲基雌-9(11)-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(27.9 g, 70.1 mmol, 81% 收率, 存在 16% β -环氧化物)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61(s, 3H), 0.81-2.78(m, 26H), 3.87-3.96(m, 4H), 6.02(m, 1H)。

f. (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羰基)-5-羟基-16-甲基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

将碘颗粒添加到镁(8.4 g, 350 mmol)中并加热 1 分钟。在氮气氛下滴加 1,4-二溴代苯(85.1 g, 350 mmol)和几滴 1,2-二溴代乙烷在 THF (400 mL) 中的溶液,同时保持温度在 45 °C。在 45 °C 搅拌 1 小时后,在氮气氛下将该格利雅悬浮液添加到冷却的 (-40 °C)(5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-5,10-环氧基-16-甲基雌-9(11)-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(27.9 g, 70.1 mmol)和氯化铜(I)(3.4 g, 35.1 mmol)在 THF (550 mL)中的溶液中,同时保持温度在 -40 °C。搅拌反应混合物 2 小时,同时升高温度至室温。滴加饱和的 NH₄Cl 水溶液(放热)接着滴加水。分离有机层并用乙酸乙酯提取水层三次。用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯, 2/1)纯化粗产物,产生(5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羰基)-5-羟基-16-甲基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(30.0 g, 54.1 mmol, 77% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.24(s, 3H), 0.80-2.71(m, 26H),

3.89-4.05(m, 4H), 4.23(d, $J = 6$ Hz, 1H), 4.37(d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.05-7.09, (m, 2H), 7.35-7.38(m, 2H).

g. (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羧基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮

将 2 N 盐酸(81.1 mL, 162 mmol)添加到 (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羧基)-5-羟基-16-甲基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(30.0 g, 54.1 mmol)在丙酮(600 mL)中的溶液中。在室温下搅拌该溶液 10 分钟后, 添加饱和的 NaHCO₃ 水溶液。用乙酸乙酯提取反应混合物三次。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯, 2/1) 纯化粗产物, 产生 (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羧基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮(17.6 g, 35.7 mmol, 66% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.30(s, 3H), 0.84-2.76(m, 24H), 4.34(d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.37-7.41(m, 2H).

h. (11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羧基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮

在氮气氛下将(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羧基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮(10 g, 20.3 mmol)、3-吡啶基代硼酸 (boronic acid) (3.7 g, 30.4 mmol)、磷酸钾(5.2 g, 24.3 mmol)、氯化双(三苯基膦)钯(II)(442 mg, 0.61 mmol)和三苯基膦(426 mg, 1.4 mmol)溶解在二氧杂环己烷(240 mL)和水(30 mL)的混合物中。在 100 °C 搅拌反应混合物 2 小时, 然后冷却到室温。添加水并用乙酸乙酯提取混合物三次。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯, 梯度 2/1 至 1/2) 纯化产生粗产物(8.3 g, 16.9 mmol), 将其从乙腈/水中结晶, 产生(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羧基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮(5.5 g, 11.2 mmol, 55% 收率), 熔点 206 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35(s, 3H), 0.86-2.86(m, 24H), 4.46(d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.35(dd, $J = 10$ 和 6 Hz, 1H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.86(dt, $J =$

10 和 4 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 6 和 4 Hz, 1H), 8.84(d, J = 4 Hz, 1H)。

实施例 2

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮盐酸盐的制备

向 (11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮(40 mg, 0.081 mmol)在乙腈 (1 mL)中的溶液中添加 2 N 盐酸 (40 μ L)和水 (5 mL)。冻干该混合物以定量收率得到 11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮盐酸盐(40 mg, 0.08 mmol)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34(s, 3H), 0.80-2.85(m, 24H), 4.47(d, J = 7 Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.51-7.55(m, 2H), 7.64(dd, J = 8 和 5 Hz, 1H), 8.18(dt, J = 8 和 1 Hz, 1H), 8.62(d, J = 5 Hz, 1H), 8.90(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 3

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-11-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮的制备

使用实施例 1 步骤 h 中所述的程序, (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 6-甲氧基-3-吡啶基代硼酸的反应得到标题化合物(54% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35(s, 3H), 0.84-0.99(m, 6H), 1.08-1.15(m, 1H), 1.33-1.39(m, 1H), 1.45-1.54(m, 1H), 1.62-1.70(m, 2H), 1.91-1.97(m, 1H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.24-2.53(m, 6H), 2.58-2.64(m, 2H), 2.68-2.85(m, 3H), 3.98(s, 3H), 4.44(d, J = 8 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 6.80(d, J = 8 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7 Hz, 2H), 7.44(d, J = 7 Hz, 2H), 7.75-7.79(m, 1H), 8.36-8.38(m, 1H)。

实施例 4

(11 β ,16 α ,17 β)-11-[4-(6-氯代吡啶-3-基)苯基]-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮的制备

为从(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 6-氯代-3-吡啶基代硼酸制备标题化合物,稍微改进了实施例 1 步骤 h 中所述的程序。加热反应混合物 4 小时并分 4 部分添加另外的 2 当量的 6-氯代-3-吡啶基代硼酸。通过 LCMS 纯化,接着冻干得到产物(11% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34(s, 3H), 0.84-2.84(m, 24H), 4.45(d, J = 7 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.38(d, J = 8 Hz, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.82(dd, J = 8 和 3 Hz, 1H), 8.59(d, J = 3 Hz, 1H)。

实施例 5

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-11-[4-(6-氯代吡啶-3-基)苯基]-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮的制备

如实施例 1 步骤 h 中所述,使用(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 6-氯代-3-吡啶基代硼酸。通过 LCMS 纯化,接着冻干得到产物(65% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34(s, 3H), 0.80-2.85(m, 24H), 4.45(d, J = 7 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.00(dd, J = 8 和 3 Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.95(dt, J = 8 和 3 Hz, 1H), 8.41(d, J = 3 Hz, 1H)。

实施例 6

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

如实施例 1 步骤 h 中所述,使用(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 5-甲氧基-3-吡啶基代硼酸。通过 LCMS 纯化,接着冻干得到产物(41% 收率)。¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 0.35(s, 3H), 0.80-2.86(m, 24H), 3.92(s, 3H), 4.46(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.35(dd, $J = 3$ 和 1 Hz, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 8.28(d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.45(d, $J = 1$ Hz, 1H)。

实施例 7

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-喹啉烷基(quinolidinyl))苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

按照实施例 1 步骤 h 中所述的方法, 加热(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和喹啉-3-代硼酸频哪酸酯(pinacolate)₃ 小时。通过 LCMS 纯化, 接着冻干得到标题化合物(18% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38(s, 3H), 0.78-2.89(m, 24H), 4.49(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.58(dt, $J = 7$ 和 1 Hz, 1H), 7.63-7.67(m, 2H), 7.72(dt, $J = 8$ 和 1 Hz, 1H), 7.87(dd, $J = 8$ 和 1 Hz, 1H), 8.13(d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.29(d, $J = 3$ Hz, 1H), 9.17(d, $J = 3$ Hz, 1H)。

实施例 8

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(4-哒嗪基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

在氮气氛下将正-丁基锂(2.76 mL, 6.9 mmol, 2.5 M 在己烷中)滴加到冷却的(0 °C) 二异丙基胺(0.97 mL, 6.9 mmol)在四氢呋喃(2 mL)中的溶液中。搅拌 30 分钟后, 将反应混合物冷却到-78 °C 并同时添加哒嗪(452 μ L, 6.3 mmol)和氯化三丁基锡(1.9 mL, 6.9 mmol)的溶液, 同时保持温度低于-70 °C。在-78 °C 搅拌反应混合物 2 小时; 随后, 添加饱和的 NH₄Cl 水溶液并用乙酸乙酯提取反应混合物三次。干燥(MgSO₄)合并的有机层并蒸发至干。通过 LCMS 纯化粗产物, 产生三丁基甲锡烷基哒嗪(197 mg, 0.53 mmol, 8% 收率)。在氮气氛下将该甲锡烷基哒嗪(183 mg, 0.49 mmol)、(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-

环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮(100 mg, 0.20 mmol)和氯化双(三苯基膦)钯(II)(3 mg, 0.004 mmol)溶解在二氧杂环己烷(3 mL)中。在 110 °C 搅拌反应混合物过夜, 然后冷却到室温。添加水并用二氯甲烷提取混合物三次。通过相分离过滤器干燥合并的有机层并蒸发至干。通过 LCMS 纯化, 接着冻干得到(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(4-吡嗪基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮(78 mg, 0.16 mmol, 79% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33(s, 3H), 0.85-2.84(m, 26H), 4.48(d, J = 7 Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 7.60-7.64(m, 3H), 9.21(dd, J = 5 和 1 Hz, 1H), 9.46(dd, J = 3 和 1 Hz, 1H)。

使用按照 Eur. J. Org. Chem. 2885-2896(1998)和 Tetrahedron Letters 38, 5791-5794(1997)中描述的方法制备的 4-三丁基甲锡烷基吡嗪, 也获得了相同的标题化合物。

实施例 9

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(吡嗪-2-基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

按照实施例 8 中描述的方法, 将(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 2-三丁基甲锡烷基吡嗪在微波中 135 °C 加热(150W, 25 分钟), 产生标题化合物(35% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33(s, 3H), 0.84-2.86(m, 24H), 4.47(d, J = 7 Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.92-7.96(m, 2H), 8.49(d, J = 3 Hz, 1H), 8.61(dd, J = 3 和 1 Hz, 1H), 9.01(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 10

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(2-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

在氮气氛下将(PPh₃)₂PdCl₂(4 mg, 0.006 mmol)、二氯化二茂铁钯(6 mg, 0.009 mmol)和溴化 2-吡啶基锌(2 mL, 1.0 mmol)添加到(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-

酮(200 mg, 0.41 mmol)在 THF (4 mL)中的溶液中。在 60 °C 搅拌反应混合物 5 小时, 然后冷却到室温。添加饱和的 NH_4Cl 水溶液并用二氯甲烷提取混合物三次。通过相分离滤器干燥合并的有机层并蒸发至干。通过 HPLC 纯化, 接着冻干得到(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(2-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮(80 mg, 0.16 mmol, 40% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.33(s, 3H), 0.80-2.87(m, 24H), 4.46(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.68-7.77(m, 2H), 7.89-7.92(m, 2H), 8.67(dt, $J = 5$ 和 1 Hz, 1H)。

实施例 11

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(5-甲基吡啶-2-基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

使用实施例 10 中描述的方法, 由(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和溴化 5-甲基-2-吡啶基锌制备标题化合物(10% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.33 (s, 3H), 0.80-2.86(m, 27H), 4.45(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.52-7.60(m, 2H), 7.85-7.88(m, 2H), 8.48-8.50(m, 1H)。

实施例 12

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(4-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

如实施例 1 步骤 h 中所述, 应用(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 4-吡啶基代硼酸。通过 HPLC 纯化, 接着结晶(乙腈/水)得到产物(44% 收率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.33(s, 3H), 0.84-2.85(m, 24H), 4.46(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.81(s, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.48-7.50(m, 2H), 7.55-7.59(m, 2H), 8.63-8.65(m, 2H)。

实施例 13

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羧基-16-乙烯基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

a. (16 α ,17 β)-17-(环丙基羧基)-16-乙烯基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

按照实施例 1 步骤 d 中描述的程序, 17-(环丙基羧基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛和氯化乙烯基镁反应, 得到标题化合物(48% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.63 (s, 3H), 0.80-2.66(m, 21H), 2.71(d, J = 9 Hz, 1H), 3.30-3.39(m, 1H), 3.99(s, 4H), 4.84-4.97(m, 2H), 5.54-5.58(m, 1H), 5.71-5.81(m, 1H).

b. (11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羧基-16-乙烯基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-雌-4,9-二烯-3-酮

使用实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的程序, 将(16 α ,17 β)-17-(环丙基羧基)-16-乙烯基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转化成粗的标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化, 接着冻干得到标题化合物。(15 % 收率, 经过上述 4 步)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.84-0.99(m, 3H), 1.08-1.15(m, 1H), 1.46-2.88(m, 16H), 3.26-3.35(m, 1H), 4.47(d, J = 7 Hz, 1H), 4.86-4.97(m, 2H), 5.70-5.79(m, 1H), 5.81(s, 1H), 7.26-7.30(m, 2H), 7.35(dd, J = 8 和 5 Hz, 1H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.86(dt, J = 8 和 1 Hz, 1H), 8.58(dd, J = 5 和 1 Hz, 1H), 8.84(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 14

[11 β ,16 α (E),17 β]-17-环丙基羧基-16-(2-苯基乙烯基)-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

在纯化(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羧基-16-乙烯基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮中, 作为副产物分离标题化合物(2% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.41 (s, 3H), 0.83-1.15(m, 4H), 1.50-2.91(m, 16H), 3.43-3.53(m, 1H), 4.49(d, J = 7 Hz, 1H), 5.82(s,

1H), 6.12(dd, J = 16 和 8 Hz, 1H), 6.32(d, J = 16 Hz, 1H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.26-7.40(m, 7H), 7.50-7.54(m, 2H), 7.85-7.91(m, 1H), 8.56-8.61(m, 1H), 8.83-8.87(m, 1H).

实施例 15

(11 β ,16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-乙烯基-11-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

使用实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的程序, 将(16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-乙烯基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转化成粗的标题化合物(在最后一步中使用 6-甲氧基-3-吡啶基代硼酸)。通过从庚烷中结晶纯化得到标题化合物。(24 % 收率, 经过上述 4 步), 熔点 197 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.39(s, 3H), 0.84-2.87(m, 20H), 3.26-3.34(m, 1H), 3.98(s, 3H), 4.45(d, J = 7 Hz, 1H), 4.88(d, J = 11 Hz, 1H), 4.95(d, J = 16 Hz, 1H), 5.70-5.81(m, 2H), 6.81(d, J = 8 Hz, 1H), 7.23(d, J = 8 Hz, 2H), 7.45(d, J = 8 Hz, 2H), 7.77(dd, J = 8 和 3 Hz, 1H), 8.37(d, J = 3 Hz, 1H)。

实施例 16

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-乙基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-雌-4,9-二烯-3-酮的制备

a. (16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-乙基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

按照实施例 1 步骤 d 中描述的程序, 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛和氯化乙基镁反应, 得到标题化合物(87% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60 (s, 3H), 0.80-2.64(m, 28H), 3.99(s, 4H), 5.54-5.58(m, 1H)。

b. (11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-乙基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-雌-4,9-二烯-3-酮

使用实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的方法, (16 α ,17 β)-17-(环

丙基羰基)-16-乙基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转化成粗的标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化,接着冻干得到标题化合物。(22 % 收率,经过上述 4 步). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.35 (s, 3H), 0.82(t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.87-0.98(m, 3H), 1.07-1.14(m, 1H), 1.25-1.34(m, 2H), 1.41-1.64(m, 5H), 1.91-1.99(m, 1H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.24-2.85(m, 10H), 4.46(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.35(dd, $J = 7$ 和 5 Hz, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.46(dt, $J = 8$ 和 1 Hz, 1H), 8.57(dd, $J = 5$ 和 1 Hz, 1H), 8.84(d, $J = 3$ Hz, 1H)。

实施例 17

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-乙基-11-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-雌-4,9-二烯-3-酮的制备

使用实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的程序,在最后一步中使用 6-甲氧基-3-吡啶基代硼酸,将(16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16-乙基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转化成粗的标题化合物。通过柱色谱法纯化得到标题化合物。(14 % 收率,经过上述 4 步). δ 0.35(s, 3H), 0.82(t, $J = 8$ Hz, 3H), 0.85-0.99(m, 4H), 1.07-1.13(m, 1H), 1.25-1.34(m, 2H), 1.41-2.84(m, 16H), 3.98(s, 3H), 4.44(d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 6.80(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.77(dd, $J = 8$ 和 2 Hz, 1H), 8.37(d, $J = 2$ Hz, 1H)。

实施例 18

(11 β ,17 β)-17-环丙基羰基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

a. (17 β)-17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

在氮气氛下将 K-selectride(1M 在 THF 中, 12.1 mL, 12.1 mmol)滴加到 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙

缩醛(3.7 g, 10.0 mmol)在 THF (105 mL)中冷却的(-78 °C)溶液中, 同时保持反应温度低于-70 °C。搅拌该溶液 20 分钟后, 滴加饱和的 Na₂SO₄ 水溶液, 接着滴加水。分离有机层并用乙酸乙酯提取水层三次。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄)并蒸发至干。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯, 4/1)纯化粗产物, 产生(17β)-17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(2.1 g, 5.8 mmol, 57% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59(s, 3H), 0.80-2.59(m, 23H), 2.86(t, J = 9 Hz, 1H), 3.99(s, 4H), 5.55-5.60(m, 1H)。

b. (17β)-17-(环丙基羟基甲基)雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

在氮气氛下将 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环(1,2-乙烷二基乙缩醛)(2.1 g, 5.8 mmol)在二乙醚(54 mL)中的溶液缓慢地添加到氢化锂铝(262 mg, 6.9 mmol)在二乙醚(36 mL)中的冷却的(0 °C)悬浮液中。在 0 °C 搅拌 1 小时后, 添加饱和的 Na₂SO₄ 水溶液直到灰色消失。添加固体 Na₂SO₄ 并过滤混合物, 用乙酸乙酯洗涤并蒸发滤液至干, 产生环(17β)-17-(环丙基羟基甲基)雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮 1,2-乙烷二基乙缩醛(2.2 g, 5.8 mmol, >100% 收率, 产物还含有一些乙酸乙酯)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.20-0.59(m, 4H), 0.70(s, 3H), 0.82-2.59(m, 21H), 2.85(dt, J = 9 和 4 Hz, 1H), 3.99(s, 4H), 5.53-5.58(m, 1H)。

c. (5α,11β,17β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羟基甲基)-5-羟基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

按照实施例 1 步骤 e 和 f 中描述的程序, 将(17β)-17-(环丙基羟基甲基)雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转换为标题化合物(26%收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.12-0.57(m, 7H), 0.79-0.89(m, 1H), 1.10-2.12(m, 17H), 2.27-2.40(m, 2H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.88-4.03(m, 4H), 4.14(d, J = 7 Hz, 1H), 4.34(s, 1H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.32-7.36(m, 2H)。

d. (5α,11β,17β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羰基)-5-羟基雌-9-烯

-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

向(5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羧基甲基)-5-羟基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(726 mg, 1.3 mmol)在丙酮(25 mL)中的溶液中, 添加 4-甲基吗啉 N-氧化物(438 mg, 3.7 mmol)和四-N-丙铵过钨酸盐(VII)(28 mg, 0.08 mmol)并在氮气氛下在室温搅拌反应混合物 2 小时。添加二氧化硅和庚烷(14 mL)并搅拌混合物 1 小时, 然后通过代卡利特(dicalite)过滤并用乙酸乙酯适当地洗涤。将滤液蒸发至干, 产生(5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羧基)-5-羟基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(732 mg, 1.3 mmol, 100% 收率)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.21(s, 3H), 0.80-2.39(m, 22H), 2.66-2.74(m, 2H), 3.88-4.05(m, 4H), 4.23(d, J = 7 Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 7.06-7.10(m, 2H), 7.34-7.38(m, 2H)。

e. (11 β ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羧基-4,9-二烯-3-酮

按照实施例 1 步骤 g 中描述的程序, 将(5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-(环丙基羧基)-5-羟基雌-9-烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转换为标题化合物(65% 收率)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.27(s, 3H), 0.83-2.83(m, 22H), 4.34(d, J = 7 Hz, 1H), 5.79(s, 1H), 7.02-7.07(m, 2H), 7.37-7.42(m, 2H)。

f. (11 β ,17 β)-17-环丙基羧基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮

使用实施例 1 步骤 h 中所述的程序, 将(11 β ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羧基-4,9-二烯-3-酮转化成粗的标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化, 接着冻干得到标题化合物(66% 收率)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32(s, 3H), 0.84-2.82(m, 21H), 2.92(d, J = 13 Hz, 1H), 4.46(d, J = 7 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.34(dd, J = 8 和 5 Hz, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.86(dt, J = 8 和 1 Hz, 1H), 8.58(d, J = 5 Hz, 1H), 8.84(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 19

(11 β ,17 β)-17-环丙基羰基-11-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

使用实施例 1 步骤 h 中所述的程序,使用 6-甲氧基-3-吡啶基代硼酸作为试剂,将(11 β ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-4,9-二烯-3-酮转化成粗的标题化合物。通过制备型 LCMS 纯化,接着冻干得到标题化合物。(60% 收率)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32(s, 3H), 0.83-2.81(m, 21H), 2.91(d, J = 13 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 4.44(d, J = 7 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 6.80(d, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.77(dd, J = 8 和 2 Hz, 1H), 8.37(d, J = 2 Hz, 1H)。

实施例 20

(11 β ,17 β)-17-环丙基羰基-17-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

a. (17 β)-17-(环丙基羰基)-17-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

在氮气氛下将 L-selectride(3.0 mL, 3.0 mmol, 1M 在 THF 中)缓慢地添加到冷却的 (-78 °C) 和搅拌的 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(500 mg, 1.4 mmol)和 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(0.33 mL, 2.7 mmol)在无水 THF 中(20 mL) 的溶液中。在 -78 °C 1 小时后,添加甲基碘(1.7 mL, 27 mmol)。搅拌反应混合物另外 1.5 小时,同时将温度升高至 -30 °C。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯提取。用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄)并在真空中蒸发溶剂。通过柱色谱法(SiO₂, 庚烷/乙酸乙酯=9/1, v/v)纯化粗产物,产生(17 β)-17-(环丙基羰基)-17-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(255 mg 0.67 mmol, 49% 收率)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.67(s, 3H), 0.78-2.72(m, 27H), 1.23(s, 3H), 3.96-4.02(m, 4H), 5.57-5.61(m, 1H)。

b. (11 β ,17 β)-17-环丙基羰基-17-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮

使用实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的程序，将(17 β)-17-(环丙基羰基)-17-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转化成粗的标题化合物。通过 HPLC 纯化，接着冻干得到标题化合物。(19 % 收率，经过上述 4 步)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.42(s, 3H), 0.80-2.82(m, 24H), 2.28(s, 3H), 4.48(d, J = 8 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.30(d, J = 8 Hz, 1H), 7.34(dd, J = 4 和 8 Hz, 1H), 7.50(d, J = 8 Hz, 1H), 7.85(dt, J = 2 和 8 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 2 和 4 Hz, 1H), 8.84(d, J = 2 Hz, 1H)。

实施例 21

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16,17-二氢-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-3'-H-环丙并[16,17]雌 4,9,16-三烯-3-酮的制备

a. (16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16,17-二氢-3'-H-环丙并[16,17]雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛

在氮气氛下将氢化钠(60% 油分散体, 197 mg, 4.9 mmol)添加到碘化三甲基氧化铊(960 mg, 1.1 mmol)在 DMSO(20 mL)中的搅拌的溶液中, 30 分钟后, 添加 17-(环丙基羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环(1,2-乙烷二基乙缩醛)(400 mg, 1.1 mmol)在无水 THF (4 mL)中的溶液。1 小时后, 将反应混合物倒到冰水中并用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄)并在真空中蒸发溶剂。通过柱色谱法(SiO₂, 梯度庚烷/乙酸乙酯=9/1, v/v 至庚烷/乙酸乙酯=3/7, v/v)纯化粗产物, 产生(16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)-16,17-二氢-3'-H-环丙并[16,17]雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛(102 mg 0.25 mmol, 91% 收率)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72-2.50(m, 28H), 0.98(s, 3H), 3.97-4.02(m, 4H), 5.56-5.60(m, 1H)。

b. (11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16,17-二氢-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-3'-H-环丙并[16,17]雌-4,9,16-三烯-3-酮

使用实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的程序，将(16 α ,17 β)-17-(环丙基羰基)16,17-二氢-3'H-环丙并[16,17]雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮环 1,2-乙烷二基乙缩醛转化成粗的标题化合物。通过 HPLC 纯化，接着冻干得到标题化合物。(24 % 收率，经过上述 4 步)。¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70(s, 3H), 0.68-2.78(m, 23H), 3.03(d, J = 12, 1H), 4.41(d, J = 8 Hz, 1H), 5.78(s, 1H), 7.31(d, J = 8 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 4 和 8 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8 Hz, 1H), 7.86(dt, J = 2 和 8 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 2 和 5 Hz, 1H), 8.83(d, J = 3 Hz, 1H)。

实施例 22

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮 3-肟的制备

将羟胺盐酸盐(20 mg, 0.30 mmol)和水(1 mL)添加到 100 mg(0.20 mmol)的(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮在二氧杂环己烷(2 mL)中搅拌的溶液中。在室温下搅拌反应混合物过夜，然后用二氯甲烷提取三次。通过相分离滤器干燥合并的有机层并蒸发至干。通过 HPLC 纯化粗产物，接着冻干得到(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮 3-肟，为 E/Z 混合物(2:1)(85 mg, 0.17 mmol, 84% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.31 和 0.32(2x s, 总共 3H), 0.83-2.95(m, 25H), 4.37-4.42(m, 1H), 5.89 和 6.55(2x s, 总共 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.35(dd, J = 8 和 5 Hz, 1H), 7.47-7.51(m, 2H), 7.86(dt, J = 8 和 1 Hz, 1H), 8.57(dd, J = 5 和 1 Hz, 1H), 8.84(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 23

(11 β)-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-17,24-环-19,21-二降胆-4,9-二烯-3,20-二酮的制备

按照实施例 1 步骤 e、f、g 和 h 中描述的程序，将 17,24-环-19,21-二降胆-5(10),9(11)-二烯-3,20-二酮环 3-(1,2-乙烷二基乙缩醛)(US 5 084

450)转换为粗标题化合物。通过制备型 HPLC 纯化,接着冻干得到标题化合物(18% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.47(s, 3H), 1.24-2.82(m, 22H), 4.48(d, J = 7 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.35(dd, J = 8 和 4 Hz, 1H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.84(dt, J = 8 和 1 Hz, 1H), 8.58(dd, J = 4 和 1 Hz, 1H), 8.82(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 24

(11β)-11-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-17,24-环-19,21-二降胆-4,9-二烯-3,20-二酮的制备

使用实施例 25 中应用的方法并在最后一步中使用 6-甲氧基-3-吡啶基代硼酸作为硼酸盐,由 17,24-环-19,21-二降胆-5(10),9(11)-二烯-3,20-二酮环 3-(1,2-乙烷二基乙缩醛)获得标题化合物(17% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.47(s, 3H), 1.25-2.81(m, 22H), 3.98(s, 3H), 4.46(d, J = 7 Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 6.80(d, J = 9 Hz, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.75(dd, J = 9 和 2 Hz, 1H), 8.36(d, J = 2 Hz, 1H)。

实施例 25

(11β)-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-17,24-环-19,21-二降胆-4,9-二烯-3,20-二酮盐酸盐的制备

使用实施例 2 中描述的方法,将(11β)-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-17,24-环-19,21-二降胆-4,9-二烯-3,20-二酮转换为(11β)-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-17,24-环-19,21-二降胆-4,9-二烯-3,20-二酮盐酸盐(100% 收率)。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.45(s, 3H), 1.33-2.80(m, 22H), 4.50(d, J = 7 Hz, 1H), 5.82(s, 1H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.50-7.53(m, 2H), 7.69-7.72(m, 1H), 8.25(d, J = 7 Hz, 1H), 8.64(d, J = 5 Hz, 1H), 8.90(d, J = 1 Hz, 1H)。

实施例 26

(6 β ,11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-6,16-二甲基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮

按照实施例1中描述的方法,将(6 β)-6-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3,17-二酮环3-(1,2-乙烷二基乙缩醛)转换为粗标题化合物.通过制备型 HPLC 纯化,接着冻干得到标题化合物(14% 收率). ^1NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.38(s, 3H), 0.85-2.88(m, 24H), 0.99(d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.32(d, $J = 8$ Hz, 3H), 4.46(d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 7.27(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.41(dd, $J = 5$ 和 8 Hz, 1H), 7.53(d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.94(dt, $J = 2$ 和 8 Hz, 1H), 8.59(dd, $J = 2$ 和 4 Hz, 1H), 8.90(d, $J = 2$ Hz, 1H).

实施例 27

(11 β ,16 α ,17 β)-17-环丙基羰基-16-甲基-11-[4-(嘧啶-2-基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮的制备

按照实施例8中描述的方法,在 110 $^{\circ}\text{C}$ 将(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-溴代苯基)-17-环丙基羰基-16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 2-三丁基甲锡烷基嘧啶加热 4 小时,产生标题化合物(17% 收率). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.32(s, 3H), 0.83-2.87(m, 24H), 4.47(d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.80(s, 1H), 7.18(t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.28-7.31(m, 2H), 8.32-8.35(m, 2H), 8.79(d, $J = 4.7$ Hz, 2H).

实施例 28

黄体酮受体-B 在反式激活中的活性

如 W.G.E.J. Schoonen 等人在(Anal. Biochem. 261(1998), 222-224)中所述,在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的体外生物试验中测定了本发明的化合物的结合孕激素活性(EC_{50} 和内在激动活性)。

通过在 0.1 nM 诱导剂(16 α)-16-乙基-21-羟基-19-去甲孕-4-烯-3,20-二酮的存在下抑制萤光素酶经由黄体酮受体-B 的反式激活,在与上述激动试验相当的环境中,测定了本发明的化合物的抗结合孕激素活性(IC_{50} 和内在拮抗活性)。将拮抗作用的功效表示为标准拮抗剂,

(6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-(二甲氨基)苯基]-4',5'-二氢-6-甲基螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-呋喃]-3-酮产生的作用的百分比。激动性配体不抑制所述诱导剂产生的萤光素酶活性的反式激活,而强和弱的抗结合孕激素以及具有混合的结合孕激素/抗结合孕激素特征的化合物能够抑制反式激活,它取决于所讨论的抗结合孕激素或混合特性化合物的所用剂量水平。

本领域的技术人员将认识到,在上述环境中,测定的 EC₅₀ 或多或少是绝对的并且取决于所测试化合物本身的内在特性;然而, IC₅₀ 取决于诱导剂的量和激动 EC₅₀ 以及所测试化合物本身的内在特性。因此,用相同量的诱导剂,相对强的拮抗剂将能够产生可测量的 IC₅₀,而相对弱的拮抗剂可能不能产生可检测的结果。

表

实施例	PRBagoEC ₅₀ [M]	PRBago Eff(%)	PRBant EC ₅₀ [M]	PRBant Eff(%)
1	2E-10	49.2	2.67E-10	46.4
2	3.4E-10	44.5	3.3E-09	47
3	1.2E-10	41.5	6.28E-10	59
4	1.1E-09	46.5	4.7E-10	43
5	4.9E-10	50.5	8.48E-09	50
6	1.3E-09	54	2.8E-08	34
7	1E-09	50	3.14E-09	24
8	3.6E-10	50.5	3.64E-09	37
9	1.13E-09	54	1.3E-09	35
10	2.6E-09	49.25	1.48E-08	32.5
11	1.7E-09	56	8E-10	35
12	4E-09	56	2.5E-09	26.5
13	6.6E-10	46.8	6.10E-10	38
14	5.7E-09	49.75	2.9E-08	34.5
15	7.4E-10	41.4	9.80E-10	44.5
16	2.3E-10	34	5.96E-10	53
17	1.3E-09	42	7.89E-09	51.7
18	8.2E-10	36	7.51E-10	66
19	5.1E-10	28.3	4.27E-10	57
20	4.9E-10	37.5	1.3E-10	58
21	2E-09	18	1.4E-09	58
22	6.4E-10	43	1.47E-09	32
23	2.9E-10	17	3.25E-10	70.8
24	1.5E-10	20	5.46E-10	62
25	4.8E-10	17	1.1E-09	66
26	8.09E-10	46	2.75E-09	17
27	2.54E-09	52	3.25E-09	> 27