(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106255501 A
(43)申请公布日 2016.12.21

(21)申请号 201580014623.7

(22)申请日 2015.03.19

(30)优先权数据
61/955,578 2014.03.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/021538 2015.03.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/143201 EN 2015.09.24

(71)申请人 恩德切有限责任公司
地址 美国威斯康星

(72)发明人 J·G·亚格尔 S·H·奈

(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 11038
代理人 谭玮

(51)Int.Cl.
A61K 31/565(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

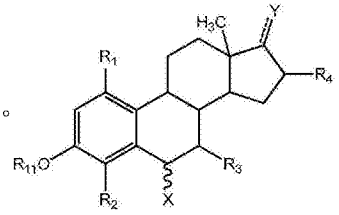
权利要求书7页 说明书21页

(54)发明名称

用于治疗阿尔茨海默氏病的6-取代的雌二醇衍生物

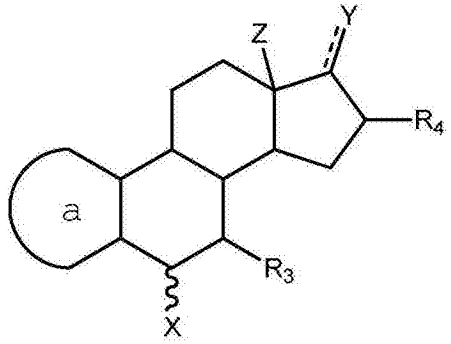
(57)摘要

公开了用下式的6-取代的雌二醇化合物治疗阿尔茨海默氏病的方法,所述方法可以用于治疗与脂蛋白脂酶或载脂蛋白C2的上调有关的多种疾病。

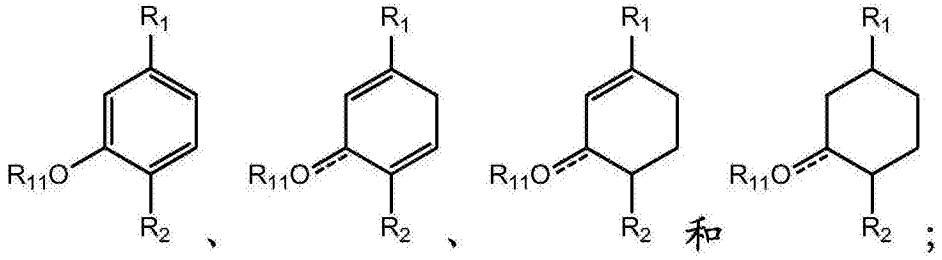


CN 106255501 A

1.一种预防或治疗阿尔茨海默氏病的方法，所述方法包括给有此需要的患者施用治疗有效量的下式的6-取代的雌二醇衍生物和所述化合物的各个对映异构体、其它立体化学异构体、水合物、溶剂化物、互变异构体和药学上可接受的盐：



其中“a”环选自：



R_1、R_2、R_3和R_4独立地选自H、C_1-C_6烷基、卤代、硫酸酯、葡萄糖醛酸苷基、-OH、巨大基团、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、-N$(CH_2)_n$、磷酸酯基团和次膦酸酯基；

R_{11}选自H、C_1-C_6烷基、卤素、硫酸酯、葡萄糖醛酸苷基、-SO_2NH_2、-COOH、-CN、-CH_2CN-、-NHCN-、-CHO、=$CHOCH_3$、-COO盐、-OSO_2烷基、-NH_2和-NHCO$(CH_2)_n$；

X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、卤素、葡萄糖醛酸苷基、-NH_2、-SO_2NH_2、-COOH、-CN、-CH_2CN、-NHCN、-CHO、-COO盐、-OSO_2烷基、-SH、-SCH_3、-CH[$(CH_2)_nCH_3$]$COOCH_3$、-$(CH_2)_mCOOCH_3$、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-CH_3、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-NH-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8烯基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8烯基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8烯基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-NH_2、-$(CH_2)_m$-O-NH_2、-$(CH_2)_m$-S-NH_2、-NH$(CH_2)_mCH_3$、-NH$(CH_2)_mOCH_3$、-NH$(CH_2)_mCHOH$-COOH、-N$(CH_3)_2$、-$(CH_2)_m(NH)CH_2OH$、-NHCOOH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-NO_2、-SCN、-SO_2烷基、-$B(OH)_2$、-$(CH_2)_m$N(CH_3)-SO_2-NH_3、-$(CH_2)_m$-NH-SO_2-NH_2、-NHC(=S)CH_3和-$NHNH_2$；

Y选自H、=O、-OCO(C_1-C_{20}烷基)和-OH；

Z选自H和甲基；

m是0-20之间的整数；

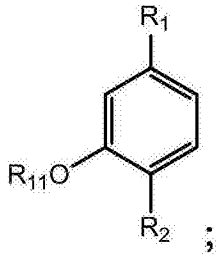
n是0-8之间的整数；

每个┅符号独立地代表能够在位置3或17处形成酮基的单键或双键；且

∿∿∿符号代表任意类型的键而不考虑立体化学。

2.根据权利要求1所述的方法，其中

“a”环是



;

Y是-OH;

Z是甲基;

R_{11}是H;

R_4选自H、卤代和C_1-C_6烷基;

R_1和R_2独立地选自H、-OH和卤代;

R_3选自H、卤代和-OH;

m是1-12的整数;且

n是0-4的整数。

3.根据权利要求2所述的方法,其中

X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-CH_3和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述化合物选自:

(6S,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮;

(6R,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇;

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-羟基-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-17-羟基-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(羟甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(羟甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-

十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-17-羟基-13-甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-17-羟基-13-甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(((甲氧基甲基)氨基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(((甲氧基甲基)氨基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

1-((((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-二羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)甲基)氨基)丙烷-2-酮；

1-((((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-二羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)甲基)氨基)丙烷-2-酮；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-甲氧基乙基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-甲氧基丁基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基己基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基辛基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17-基硬脂酸酯；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮；

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-氧代-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3-基硫酸氢酯；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-氧代-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3-基硫酸氢酯；

(6R,8R,9S,13S,14S)-13-甲基-6-(4-丙氧基丁基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-13-甲基-6-(5-乙氧基戊基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；和

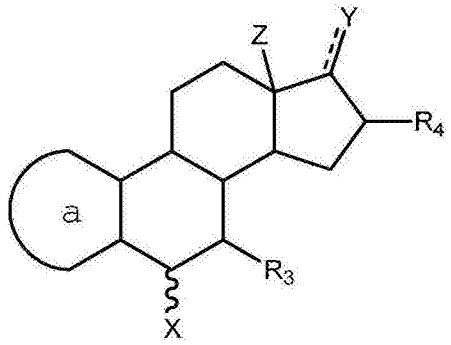
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(甲氧基甲基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇。

5.根据权利要求4所述的方法，其中所述化合物选自：

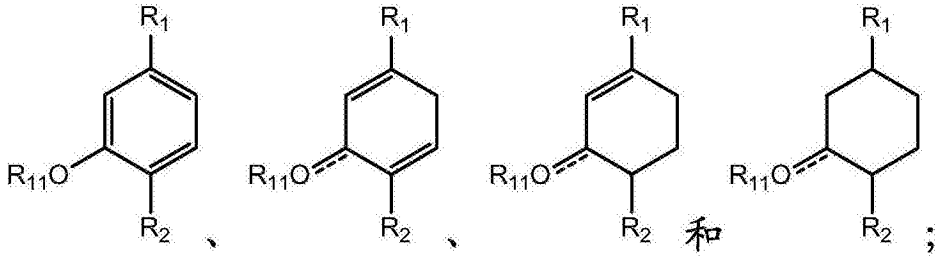
(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇，和

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基己基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇。

6.一种上调哺乳动物中的LPL和/或ApoC2功能活性的方法，所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的下式的化合物和所述化合物的各个对映异构体、其它立体化学异构体、水合物、溶剂化物、互变异构体和药学上可接受的盐：



其中“a”环选自：



R_1、R_2、R_3和R_4独立地选自H、C_1-C_6烷基、卤代、硫酸酯、葡萄糖醛酸苷基、-OH、巨大基团、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、-N$(CH_2)_n$、磷酸酯基团和次膦酸酯基；

R_{11}选自H、C_1-C_6烷基、卤素、硫酸酯、葡萄糖醛酸苷基、-SO_2NH_2、-COOH、-CN、-CH_2CN-、-NHCN-、-CHO、=$CHOCH_3$、-COO盐、-OSO_2烷基、-NH_2和-NHCO$(CH_2)_n$；

X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、卤素、葡萄糖醛酸苷基、-NH_2、-SO_2NH_2、-COOH、-CN、-CH_2CN、-NHCN、-CHO、-COO盐、-OSO_2烷基、-SH、-SCH_3、-CH[$(CH_2)_nCH_3$]$COOCH_3$、-$(CH_2)_m$$COOCH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-NH-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-$NH_2$、-$(CH_2)_m$-O-$NH_2$、-$(CH_2)_m$-S-$NH_2$、-NH$(CH_2)_m$$CH_3$、-NH$(CH_2)_m$$OCH_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-N$(CH_3)_2$、-$(CH_2)_m(NH)CH_2$OH、-NHCOOH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$NO_2$、-SCN、-$SO_2$烷

基、-B(OH)$_2$、-(CH$_2$)$_m$N(CH$_3$)-SO$_2$-NH$_3$、-(CH$_2$)$_m$-NH-SO$_2$-NH$_2$、-NHC(=S)CH$_3$和-NHNH$_2$；

Y选自H、=O、-OCO(C$_1$-C$_{20}$烷基)和-OH；

Z选自H和甲基；

m是0-20之间的整数；

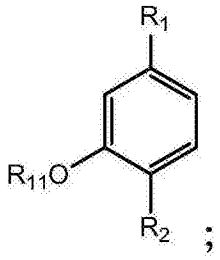
n是0-8之间的整数；

每个═══符号独立地代表能够在位置3或17处形成酮基的单键或双键；且

∿∿∿符号代表任意类型的键而不考虑立体化学。

7.根据权利要求6所述的方法，其中

“a”环是



；

Y是-OH；

Z是甲基；

R$_{11}$是H；

R$_4$选自H、卤代和C$_1$-C$_6$烷基；

R$_1$和R$_2$独立地选自H、-OH和卤代；

R$_3$选自H、卤代和-OH；

m是1-12的整数；且

n是0-4的整数。

8.根据权利要求7所述的方法，其中

X选自C$_1$-C$_{12}$烷基、C$_2$-C$_{12}$烯基、-(CH$_2$)$_m$-O-CH$_3$、-(CH$_2$)$_m$-O-(CH$_2$)$_n$CH$_3$、(CH$_2$)$_m$-S-CH$_3$和-(CH$_2$)$_m$-S-(CH$_2$)$_n$CH$_3$。

9.根据权利要求6所述的方法，其中所述化合物选自：

(6S,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮；

(6R,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-羟基-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-17-羟基-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(羟甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(羟甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-17-羟基-13-甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-17-羟基-13-甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(((甲氧基甲基)氨基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(((甲氧基甲基)氨基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

1-((((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-二羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)甲基)氨基)丙烷-2-酮；

1-((((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-二羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)甲基)氨基)丙烷-2-酮；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-甲氧基乙基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-甲氧基丁基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基己基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基辛基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17-基硬脂酸酯；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮；

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,

13,14,15,16,17-十四氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-氧代-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3-基硫酸氢酯；

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-氧代-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3-基硫酸氢酯；

(6R,8R,9S,13S,14S)-13-甲基-6-(4-丙氧基丁基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,13S,14S)-13-甲基-6-(5-乙氧基戊基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇；和

(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(甲氧基甲基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇。

10.根据权利要求9所述的方法，其中所述化合物选自：

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇，和

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基己基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇。

用于治疗阿尔茨海默氏病的6-取代的雌二醇衍生物

[0001] 本申请要求2014年3月19日提交的临时专利申请系列号61/955,578的优先权和权益,其全部通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及用6-取代的雌二醇化合物和它们的药学上可接受的盐或前药治疗阿尔茨海默氏病(AD)的方法。所述化合物提供脂蛋白脂酶(LPL)和/或载脂蛋白C2(ApoC2)(活化LPL的蛋白)的上调。

背景技术

[0003] 阿尔茨海默氏病(AD)是一种主要影响老年人的进行性神经变性障碍。存在两种形式的AD:早发型和迟发型。早发型AD是罕见的,敏感性个体在早至第三个十年遇到,且经常与一小组基因中的突变相关。迟发型或自发的AD是常见的,在第七个或第八个十年中遇到,并且是具有许多遗传风险因素的多因素疾病。迟发型AD是65岁以上的人的痴呆的主要原因。据估计,7-10%的65岁以上的美国人和多达40%的大于80岁的美国人罹患AD。在该病的早期,患者经历记忆和方向的丧失。随着疾病进展,另外的认知功能变得受损,直到患者完全残疾。

[0004] 已经广泛接受的是,淀粉样蛋白-β(Aβ)肽在脑细胞外空间中的积累和Aβ分子组成的改变对于AD中发展突触缺陷和认知缺陷而言是关键性的。Aβ通过两种天冬氨酰基蛋白酶,即β-分泌酶和γ-分泌酶对淀粉样蛋白前体蛋白(APP)的连续有限蛋白酶解而产生。γ-分泌酶的蛋白酶解是最后一个加工步骤,其导致Aβ的释放。通常,γ-分泌酶切割产生40个氨基酸长度(Aβ40)和42个氨基酸长度(Aβ42)的Aβ蛋白,后者是老年斑中的主要物质(Iwatsubo,T.,等人,1994Neuron 13,45-53)。Aβ水平取决于它的产生和降解/清除之间的平衡,并且提示减弱的Aβ分解代谢会造成老化脑中的Aβ积累(Tanzi,R.E.,等人,2004Neuron 43,605-608)。以前的研究已经证实,星形胶质细胞和小胶质细胞直接摄入和降解Aβ42(Wyss-Coray,T.,等人,2003Nat.Med.9,453-457;Jiang,Q.,等人.2008Neuron 58,681-693),并且Aβ降解发生在胞内体-溶酶体隔室中(Majumdar,A.,等人,2007Mol.Biol.Cell 18,1490-1496;Mandrekar,S.,2009J.Neurosci.29,4252-4262)。

[0005] 脂蛋白脂酶(LPL)催化甘油三酯的水解,并通过充当血管中脂蛋白和硫酸化的糖胺聚糖(GAG)或脂蛋白受体之间的“桥连分子”而介导脂蛋白的细胞摄取(Williams,K.J.,等人,1992J.Biol.Chem.267,13284-13292;Mulder,M.,等人,1993J.Biol.Chem.268,9369-9375)。硫酸化的GAG是通常在细胞外基质中和在周围组织(例如脂肪、心脏和骨骼肌组织和脑)的细胞表面上发现的蛋白聚糖的侧链。迄今为止,LPL在脑中的作用是未知的。

[0006] 令人感兴趣的是,已经证实,LPL积累在AD脑的老年斑中(Rebeck,G.W.,等人,1995Ann.Neurol.37,211-217)。此外,在LPL基因的编码区中的单核苷酸多态性(SNP)与临床上诊断的AD受试者中的发病率、LPL mRNA表达水平、脑胆固醇水平和AD病理学(包括神经原纤维缠结和老年斑密度)的严重程度有关(Blain,J.F.,等人,2006Eur.J.Neurosci.24,

1245-1251)。这些结果提示,LPL可能在脑中具有生理学作用,其更替与AD的发病机制有关。

[0007] 近年来,研究人员进行了实验以确定LPL是否与Aβ相互作用以促进星形胶质细胞中的Aβ细胞摄取和降解,并发现了证据:LPL与Aβ形成复合物,并通过依赖于硫酸类肝素和硫酸软骨素GAG链的机制促进小鼠原代星形胶质细胞中的Aβ细胞表面结合和摄取,从而导致Aβ的溶酶体降解(Nishitsuji,K.,等人,2011J.Biol.Chem.286(8),6393-6401)。另外,发现增强的细胞周期蛋白依赖性的激酶5(CDK5)活性会促成LPL上调和促进小胶质细胞中的Aβ吞噬作用,而CDK5的抑制会减少LPL表达和Aβ内化。因而,AD的可行治疗是LPL(和/或ApoC2或载脂蛋白C2,即活化LPL的蛋白)的上调。为此目的,已经证实化合物诸如他汀类药物会刺激LPL活性,且因此可能在AD的发病机制中起作用(Schoonjans,K.,等人,1999FEBS Lett 452,160-164;Mead,J.,等人,2002J.Mol.Med.80,753-769)。

[0008] 这是对AD的当前治疗的重大改善。目前在市场上的治疗AD的仅有药物(Aricept.RTM.、Cognex.RTM.、Reminyl.RTM.和Exelon.RTM.)是乙酰胆碱酯酶抑制剂。这些药物没有解决AD的根本病理学。它们仅仅增强仍然能够起作用的那些神经细胞的有效性,并且仅提供所述疾病的症状缓解。由于所述疾病持续,这些治疗的益处是微小的。

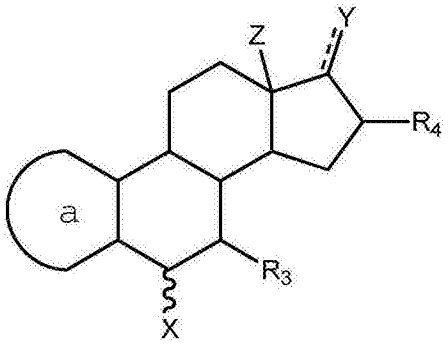
[0009] 因此,本文中公开了某些6-取代的雌二醇衍生物,其提供LPL(和/或ApoC2)的上调。发现这是惊人的,因为以前已经报道雌激素本身显著地减少遗传上操纵的3T3-L1脂肪细胞(其稳定地表达雌激素受体(ER))中脂肪积累和LPL mRNA以及甘油三酯积累的量(Homma,H.,等人,2000J.Biol.Chem.275(15),11404-11411。如下面呈现的,本发明的公开内容证实了一个不同的且惊人的用于治疗AD的方案,由此解决了在现有技术中呈现的缺陷。

技术领域

[0010]

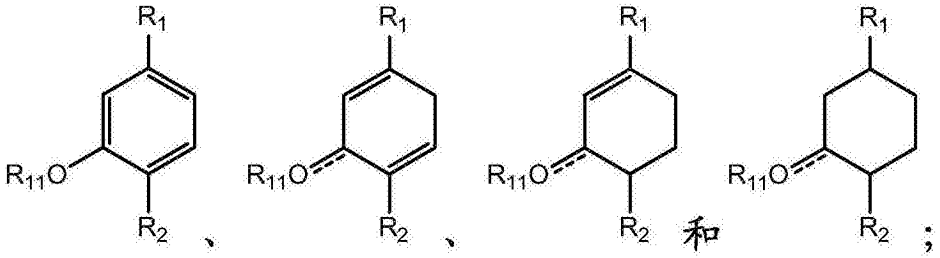
[0011] 考虑到前述内容,本发明的一个目的是提供一种治疗具有阿尔茨海默氏病的患者的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用治疗有效量的6-取代的雌二醇衍生物。本发明的6-取代的雌二醇衍生物会提供脂蛋白脂酶(LPL)和/或载脂蛋白C2(ApoC2)的上调。本领域技术人员将理解,本发明的一个或多个方面可以满足某些目的,而一个或多个其它方面可以满足某些其它目的。每个目的可能不会在所有它的方面同样适用于本发明的每个方面。这样,关于本发明的任一个方面可以交替地看到下述目的。

[0012] 因此,在本发明的一个方面,在本文公开的方法中使用的6-取代的雌二醇衍生物是式I的化合物和所述化合物的各个对映异构体、其它立体化学异构体、水合物、溶剂化物、互变异构体和药学上可接受的盐:

[0013] 

I

[0014] 其中“a”环选自：

[0015] 

、 、 和 ；

[0016] R_1、R_2、R_3和R_4独立地是氢、C_1-C_6烷基、卤代(halo)、硫酸酯(sulfate)、葡萄糖醛酸苷基(glucuronide)、-OH、巨大基团(bulky group)、芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基、-N$(CH_2)_n$;磷酸酯基团(phosphate group)和次膦酸酯基(phosphinate group);R_{11}选自H、C_1-C_6烷基、卤素、硫酸酯、葡萄糖醛酸苷基、-SO_2NH_2、-COOH、-CN、-CH_2CN-、-NHCN-、-CHO、=CHOCH_3、-COO盐、-OSO_2烷基、-NH_2和-NHCO$(CH_2)_n$;X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、卤素、葡萄糖醛酸苷基、-NH_2、-SO_2NH_2、-COOH、-CN、-CH_2CN、-NHCN、-CHO、-COO盐、-OSO_2烷基、-SH、-SCH_3、-CH[$(CH_2)_nCH_3$]$COOCH_3$、-$(CH_2)_m$$COOCH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-NH-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-$NH_2$、-$(CH_2)_m$-O-$NH_2$、-$(CH_2)_m$-S-$NH_2$、-NH$(CH_2)_m$$CH_3$、-NH$(CH_2)_m$$OCH_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-N$(CH_3)_2$、-$(CH_2)_m(NH)CH_2$OH、-NHCOOH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$NO_2$、-SCN、-$SO_2$烷基、-B$(OH)_2$、-$(CH_2)_m$ N(CH_3)-SO_2-NH_3、-$(CH_2)_m$-NH-SO_2-NH_2、-NHC(=S)CH_3和-$NHNH_2$;Y选自氢、=O、-OCO(C_1-C_{20}烷基)和-OH;且Z是H或甲基;其中m是0-20之间的整数,n是0-8之间的整数,符号代表能够在位置3和/或17形成酮基的单键或双键;且符号代表任何类型的键而不考虑立体化学。

[0017] 在本发明的另一个方面,所述方法具体地提供了结合雌激素受体-α(ER-α)和雌激素受体-β(ER-β)中之一或二者的化合物。这样的方法可以包括开始、增强或增加在LPL和/或ApoC2的表达的关键信号传递途径中涉及的RNA编码基因的基因转录。

[0018] 本发明的其它目的、特征、益处和优点从本概述和如下描述的某些实施方案中显而易见,并且对具有多种类固醇化合物和有关治疗方法的知识的本领域技术人员而言容易明白。这样的目的、特征、益处和优点从上面并结合附随实施例、数据、附图或考虑到本文并入的参考文献显而易见。

[0019] 发明详述

[0020] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语具有本发明所属技术领

域普通技术人员通常所理解的相同的含义并且应理解为具有下述含义。将本文涉及的所有公开文献和专利完整地引入本文作为参考。除非另有限定，否则涉及的具体化合物包括所有这类化合物的异构体形式，包括其外消旋和其它混合物。除非另有限定，否则涉及的具体化合物还包括例如本文所述的其离子、盐、溶剂化物(例如水合物)、被保护形式、前药和其它立体异构体。

[0021] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应盐(例如药学上可接受的盐)是方便或合乎需要的。药学上可接受的盐的例子描述在Berge等人，1977，“Pharmaceutically Acceptable Salts，”J.Pharm.Sci.，第66卷，第1-19页中并且在本文中讨论。

[0022] 本文在治疗病症的上下文中所用的术语“治疗”或“疗法”一般涉及哺乳动物受试者的治疗或疗法，无论是人还是非人的动物(例如在兽医应用中)，其中实现某些所需的治疗作用，例如抑制病症发展，并且包括减缓进展速率，使进展速率停止，改善病症和/或治愈病症。还包括作为预防性措施的治疗。治疗包括组合治疗和疗法，其中合并有两种或更多种治疗或疗法，其例如相继或同时进行。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法(施用活性剂，包括，例如药物、抗体(例如作为在免疫疗法中)、抗炎药、前药(例如使用保护基，包括在适合位置诸如3或17位上的磷酸衍生物和次膦酸酯，其它用于光动力疗法、GDEPT、ADEPT等的化合物)、外科手术、辐射疗法和基因治疗。

[0023] 本文所用的术语“立体化学异构体”意指彼此仅在原子空间定向方面不同的异构体。在本发明中具有特别重要性的两种立体异构体为对映异构体和非对映异构体，取决于两种异构体彼此是否为镜像。在优选的实施方案中，要求保护的制剂包含分离的、拆分的这样的化合物且“基本上不含其它异构体”。

[0024] 本文所用的术语“治疗有效量”意指，有效地产生某些期望的治疗效果、与合理的收益/风险比相称的、活性化合物或材料、包含活性化合物的组合物或剂型的量。术语“有效量”通常意指可以实现可检测的效果的量。

[0025] 术语“患者”或“受试者”意指动物，包括哺乳动物，优选人类。

[0026] 术语“组织”一般意指可以执行特定功能的专用细胞。术语“组织”可以意指单个细胞或多个细胞或细胞聚集物，例如膜、血液或器官。术语“组织”还包括涉及的异常细胞或多个异常细胞。示例性的组织包括乳腺组织(包括乳腺细胞)、膜组织(包括内皮和上皮)、层、结缔组织(包括间质组织、脑组织和肿瘤)。

[0027] 本发明中“烷基”意指具有1-20个，且优选1-12个碳原子的直链或支链烷基残基。实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基，以及3-甲基戊基。各烷基可以任选地被1个、2个或3个诸如卤代、环烷基、芳基、烯基或烷氧基等的取代基取代。

[0028] “芳基”意指具有单环(例如苯基)、多个环(例如联苯)或其中至少一个环是芳族的多个稠合环(例如1，2，3，4-四氢萘基)的芳族碳环残基。芳基还可以任选地被例如卤代、烷基、烯基、环烷基或烷氧基等单-、双-或三取代。

[0029] “杂芳基”意指含有选自氮、氧或硫的至少一个和至多4个杂原子的5-、6-或7-元环的一个或多个稠合芳环系统。实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基和苯并噁唑基。杂芳基还可以任选地被例如卤代、烷基、烯基、环烷基或烷氧基等单-、双-或三取代。

[0030] “环烷基”意指具有单环(例如环己基)、多个环(例如双环己基)或多个稠合环(例如)的碳环残基。环烷基可以任选地含有1-4个杂原子。此外,环烷基可以具有一个或多个双键。环烷基还可以任选地被例如卤代、烷基、烯基、芳基或烷氧基等单-、双-或三取代。

[0031] “烷氧基”意指具有烷基部分的含氧基的残基。实例包括,但是不限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基和叔-丁氧基。烷氧基还可以任选地被例如卤代、芳基、环烷基或烷氧基等单-、双-或三取代。

[0032] “烯基”意指具有2-20个且优选2-6个碳原子,以及1-3个双键的直链或支链烃残基,包括例如,乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基。烯基还可以任选地被例如卤代、芳基、环烷基或烷氧基等单-、双-或三取代。

[0033] “卤代”或“卤素”是氟、氯、溴或碘的卤素残基。

[0034] “葡萄糖醛酸苷基”意指葡糖醛酸的苷残基。

[0035] 术语“硫酸酯基”意指具有通式-OS(O)$_2$-OR’的残基,其中R’为氢、金属或烷基。

[0036] 术语“磷酸酯”意指具有通式-OP(O)(OR’)$_2$的残基,其中每个R’独立地是氢、金属或烷基。

[0037] 术语“次膦酸酯”意指具有通式-OP(O)(R’)$_2$的残基,其中每个R’独立地是氢、金属或烷基。

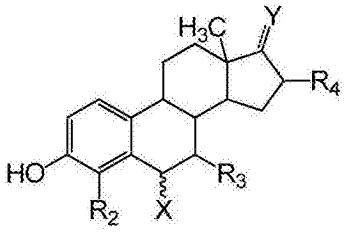
[0038] “巨大基团”意指在其连接空间周围产生位阻的取代基,例如叔-丁基。

[0039] 如本文使用的术语“氨基烷基”意指在它上面具有氨基的烷基,例如H_2N-CH_2-、$H_2N-CH_2CH_2-$、Me_2NCH_2-等,其中连接点是烷基链的碳;如本文使用的术语“烷基氨基”意指具有连接于氮原子的烷基的氨基,例如CH3NH-、EtNH-、iPr-NH-等,其中连接点是通过氨基的氮原子。其中采用连续残基的所有其它术语都将遵循类似规则。

[0040] 在本发明的一个实施方案中,描述了一种治疗或预防患者中的阿尔茨海默氏病的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用治疗有效量的式I的6-取代的雌二醇衍生物。优选地,所述方法提供了哺乳动物中LPL和/或ApoC2功能活性的上调,所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的式I的化合物。

[0041] 式I的化合物也可以治疗涉及淀粉样蛋白斑块的积累的其它障碍,且包括、但不限于:例如,路易体痴呆、包涵体肌炎和脑淀粉样蛋白血管病。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,所述方法的化合物具有下面式(Ia)所示的一般结构:

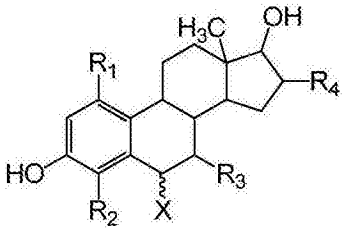
[0043] 

(Ia)

[0044] 其中R_2、R_3、R_4、X和Y如上面关于式(I)所定义。甚至更优选地,Y选自=O和-OH;R_4选自氢、卤代和C_1-C_6烷基;R_2选自氢、-OH和卤代;R_3选自氢、卤代和-OH;且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、$-(CH_2)_mCOOCH_3$、$-(CH_2)_m-O-CH_3$、$-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m-S-CH_3$、$-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$、$-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$、$-C_2-C_8$烯基$-O-(CH_2)_nCH_3$、$-C_2-C_8$烯基$-S-(CH_2)_nCH_3$、$-C_2-C_8$烯

基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-O-NH_2、-$(CH_2)_m$-S-NH_2、-NH$(CH_2)_mCH_3$、-NH$(CH_2)_mOCH_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-$(CH_2)_m$(NH)CH_2OH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$(CH_2)_m$ N(CH_3)-SO_2-NH_3和-$(CH_2)_m$-NH-SO_2-NH_2；m是1-20的整数；n是0-8的整数；且═══符号代表单键或双键。甚至更优选地，Y是(S)-OH；R_4选自氢或烷基；R_2是氢；R_3是氢；且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-CH_3和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$；m是1-12的整数；n是0-4的整数；且C-13甲基处于(S)构型。

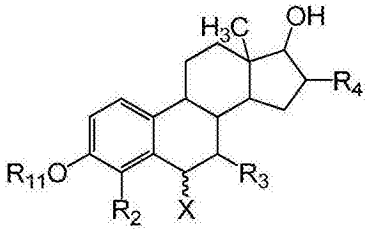
[0045] 本发明的另一个实施方案涉及使用式(Ib)的化合物的方法：

[0046] 

(Ib)

[0047] 其中$R_1$$R_2$、$R_3$、$R_4$和X如上面关于式(I)所定义。甚至更优选地，$R_1$选自氢、-OH和卤代；$R_4$选自氢、卤代和$C_1$-$C_6$烷基；$R_2$选自氢和卤代；$R_3$选自氢、卤代和-OH；且X选自$C_1$-$C_{12}$烷基、$C_2$-$C_{12}$烯基、-$(CH_2)_mCOOCH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-O-$NH_2$、-$(CH_2)_m$-S-$NH_2$、-NH$(CH_2)_mCH_3$、NH$(CH_2)_mOCH_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-$(CH_2)_m(NH)CH_2OH$、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$(CH_2)_mN(CH_3)$-$SO_2$-$NH_3$和-$(CH_2)_m$-NH-$SO_2$-$NH_2$；m是1-20的整数；且n是0-8的整数。甚至更优选地，R_1是氢；R_4选自氢或烷基；R_2是氢；R_3是氢；且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-CH_3和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$；m是1-12的整数；n是0-4的整数；且C-13甲基和C-17羟基都处于(S)构型。

[0048] 本发明的另一个实施方案涉及使用式(Ic)的化合物的方法：

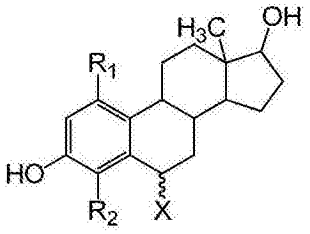
[0049] 

(Ic)

[0050] 其中R_{11}、R_2、R_3、R_4和X如上面关于式(I)所定义。甚至更优选地，R_{11}是氢或C_1-C_6烷基；R_4选自氢、卤代和C_1-C_6烷基；R_2选自氢和卤代；R_3选自氢、卤代和-OH；且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$COOCH_3、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_nCH_3$、$(CH_2)_m$-S-CH_3、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-N-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8烯基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8烯基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8烯基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-O-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-S-$(CH_2)_nCH_3$、-C_2-C_8炔基-N-$(CH_2)_nCH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-O-NH_2、-$(CH_2)_m$-S-NH_2、-NH$(CH_2)_mCH_3$、NH$(CH_2)_mOCH_3$、-NH(CH_2)

$_m$CHOH-COOH、-$(CH_2)_m$(NH)CH_2OH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$(CH_2)_m$ N(CH_3)-SO_2-NH_3和-$(CH_2)_m$-NH-SO_2-NH_2;m是1-20的整数;且n是0-8的整数。甚至更优选地,R_{11}是氢;R_4选自氢或烷基;R_2是氢;R_3是氢;且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$$CH_3$、$(CH_2)_m$-S-$CH_3$和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$$CH_3$;m是1-12的整数;n是0-4的整数;且C-13甲基和C-17羟基都处于(S)构型。

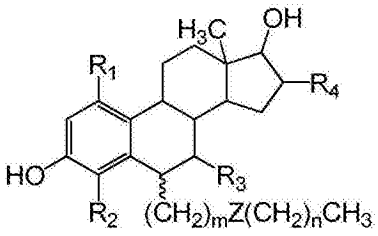
[0051] 本发明的另一个实施方案涉及使用式(Id)的化合物的方法:

[0052] 

(Id)

[0053] 其中R_1、R_2和X如上面关于式(I)所定义。甚至更优选地,R_1选自氢、-OH和卤代;R_2选自氢和卤代;且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$$COOCH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$$CH_3$、$(CH_2)_m$-S-$CH_3$、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$(CH_2)_m$-N-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-O-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-S-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$C_2$-$C_8$烯基-N-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-O-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-S-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$C_2$-$C_8$炔基-N-$(CH_2)_n$$CH_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-O-$NH_2$、-$(CH_2)_m$-S-$NH_2$、-NH$(CH_2)_m$$CH_3$、NH$(CH_2)_mOCH_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-$(CH_2)_m(NH)CH_2$OH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$(CH_2)_m$ N(CH_3)-SO_2-NH_3和-$(CH_2)_m$-NH-SO_2-NH_2;X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH_3、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$$CH_3$、$(CH_2)_m$-S-$CH_3$和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$$CH_3$;m是1-20的整数;且n是0-8的整数。甚至更优选地,R_1和R_2是氢;m是1-12的整数;n是0-4的整数;且C-13甲基和C-17羟基都处于(S)构型。

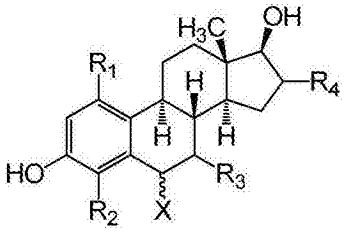
[0054] 本发明的另一个实施方案涉及使用式(Ie)的化合物的方法:

[0055] 

(Ie)

[0056] 其中m、n、R_1、R_2、R_3和R_4如上面关于式(I)所定义,且Z选自-O-、-S-和-NH-。甚至更优选地,m是1-12,n是0-4,R_1选自氢、-OH和卤代;R_4选自氢、卤代和C_1-C_6烷基;R_2选自氢和卤代;R_3选自氢、卤代和-OH;Z选自-O-和-S-;且C-13甲基和C-17羟基都处于(S)构型。

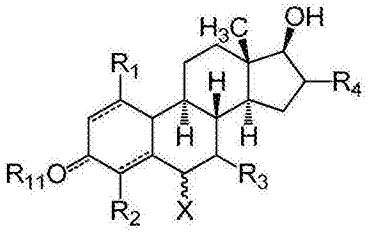
[0057] 本发明的另一个实施方案涉及使用式(If)的化合物的方法:

[0058] 

(If)

[0059] 其中R_1、R_2、R_3、R_4和X如上面关于式(I)所定义。甚至更优选地，R_1选自氢、-OH和卤代；R_4选自氢、卤代和C_1-C_6烷基；R_2选自氢和卤代；R_3选自氢、卤代和-OH；且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$COOCH$_3$、-$(CH_2)_m$-O-CH$_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、$(CH_2)_m$-S-CH$_3$、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$CH$_3$、-$(CH_2)_m$-N-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8烯基-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8烯基-S-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8烯基-N-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8炔基-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8炔基-S-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8炔基-N-$(CH_2)_n$CH$_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-O-NH$_2$、-$(CH_2)_m$-S-NH$_2$、-NH$(CH_2)_m$CH$_3$、NH$(CH_2)_m$OCH$_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-$(CH_2)_m$(NH)CH$_2$OH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$(CH_2)_m$ N(CH$_3$)-SO$_2$-NH$_3$和-$(CH_2)_m$-NH-SO$_2$-NH$_2$；X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH$_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、$(CH_2)_m$-S-CH$_3$和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$CH$_3$；m是1-20的整数；且n是0-8的整数。甚至更优选地，R_1、R_2、R_3和R_4是氢；m是1-12的整数；且n是0-4的整数。

[0060] 本发明的另一个实施方案涉及使用式(Ig)的化合物的方法：

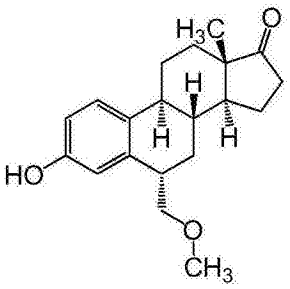
[0061] 

(Ig)

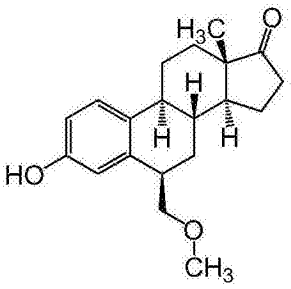
[0062] 其中R_1、R_2、R_3、R_4、R_{11}和X如上面关于式(I)所定义。甚至更优选地，R_1选自氢、-OH和卤代；R_4选自氢、卤代和C_1-C_6烷基；R_2选自氢和卤代；R_3选自氢、卤代和-OH；且X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$COOCH$_3$、-$(CH_2)_m$-O-CH$_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、$(CH_2)_m$-S-CH$_3$、-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$CH$_3$、-$(CH_2)_m$-N-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8烯基-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8烯基-S-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8烯基-N-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8炔基-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8炔基-S-$(CH_2)_n$CH$_3$、-C_2-C_8炔基-N-$(CH_2)_n$CH$_3$、-$(CH_2)_m$-OH、-$(CH_2)_m$-O-NH$_2$、-$(CH_2)_m$-S-NH$_2$、-NH$(CH_2)_m$CH$_3$、NH$(CH_2)_m$OCH$_3$、-NH$(CH_2)_m$CHOH-COOH、-$(CH_2)_m$(NH)CH$_2$OH、-$(CH_2)_m$NHCOOH、-$(CH_2)_m$ N(CH$_3$)-SO$_2$-NH$_3$和-$(CH_2)_m$-NH-SO$_2$-NH$_2$；X选自C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、-$(CH_2)_m$-O-CH$_3$、-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_n$CH$_3$、$(CH_2)_m$-S-CH$_3$和-$(CH_2)_m$-S-$(CH_2)_n$CH$_3$；m是1-20的整数；----OR$_{11}$是=O或-OH；且n是0-8的整数。甚至更优选地，R_1、R_2、R_3和R_4是氢；m是1-12的整数；且n是0-4的整数。

[0063] 式(I)和(Ia)-(If)的化合物的具体例子显示在下面：

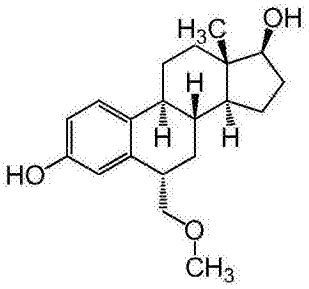
[0064]



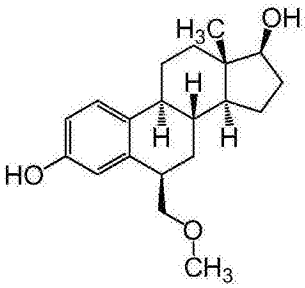
1



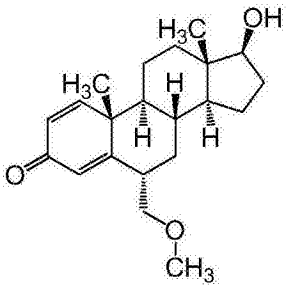
2



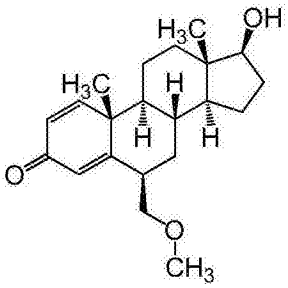
3



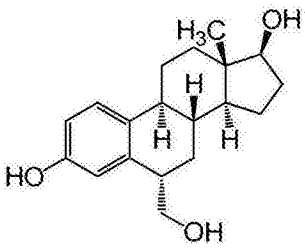
4



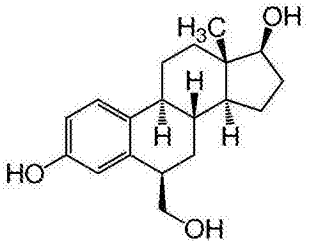
5



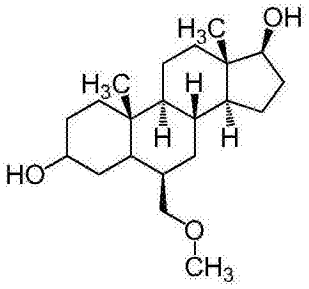
6



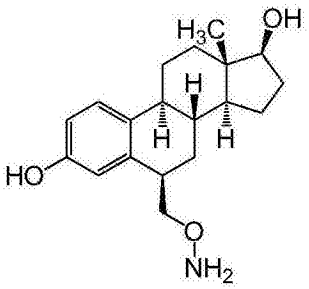
7



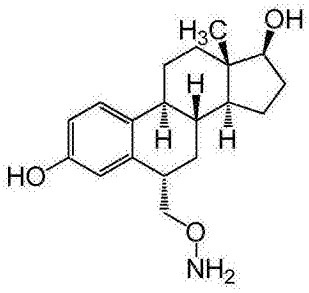
8



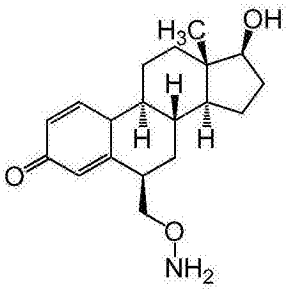
9



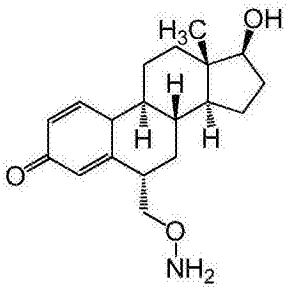
10



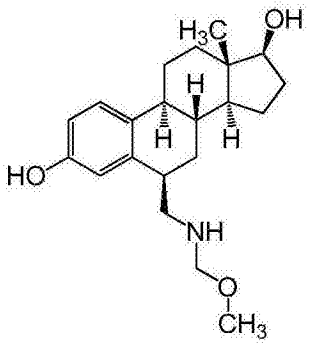
11



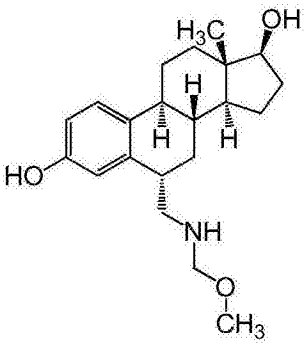
12



13

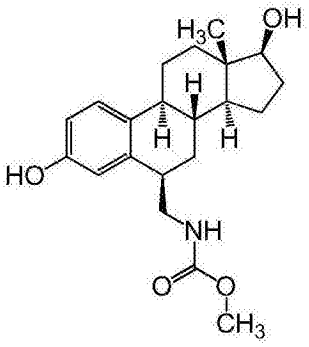


14

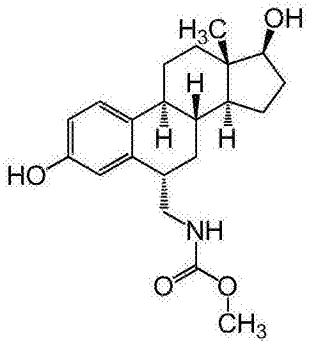


15

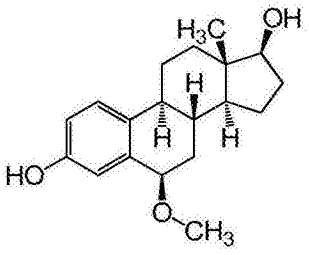
[0065]



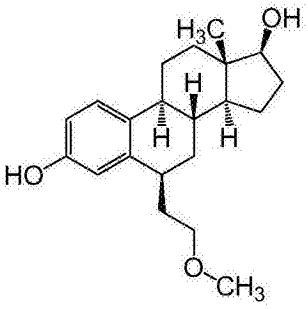
16



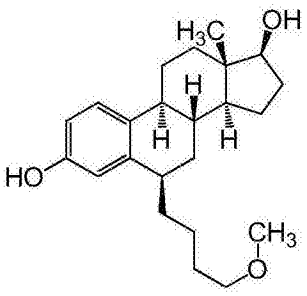
17



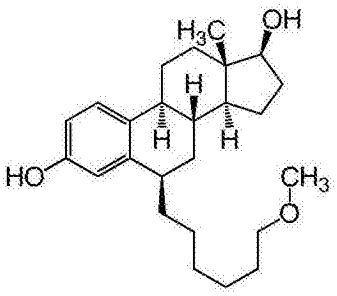
18



19

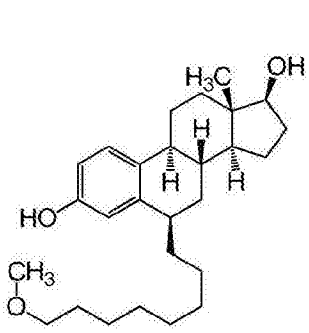


20

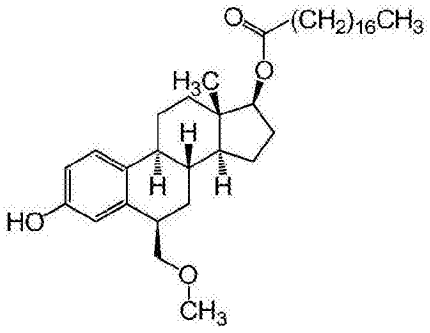


21

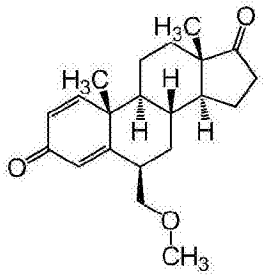
[0066]



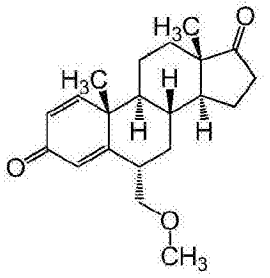
22



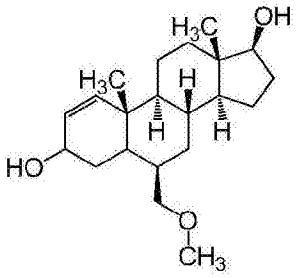
23



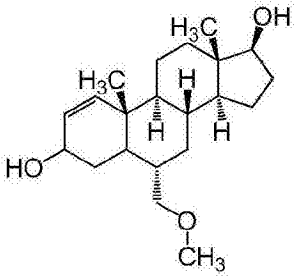
24



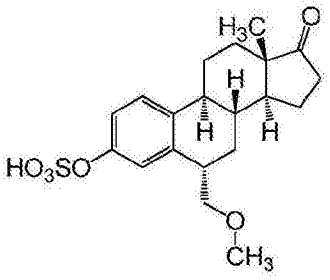
25



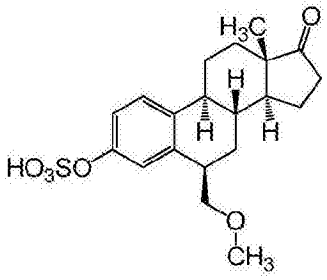
26



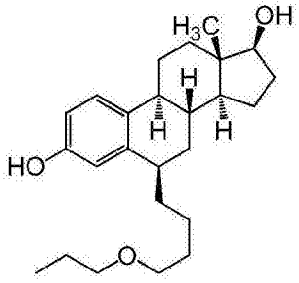
27



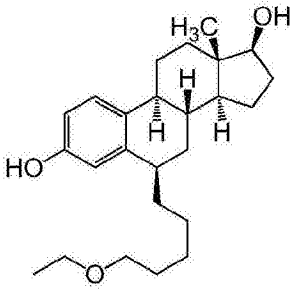
28



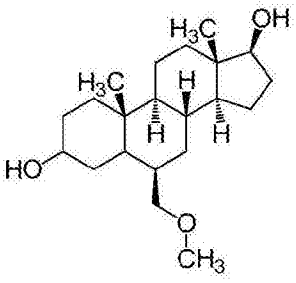
29



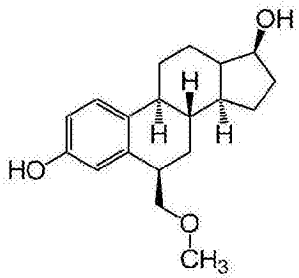
30



31



32



33

[0067] 本发明的实施方案化合物可以用于药物组合物。此类组合物可以含有一种或多种选自上文讨论过的化合物，下列所示的化合物或在本文中以其它方式推知的化合物，及其

组合。在某些实施方案中，此类组合物可以含有药学上可接受的载体组分。非限制性地，此类组合物可以含有化合物的外消旋混合物。在某些实施方案中，此类化合物可以以S和R对映异构体的形式存在，优选它的基本上不含其它异构体的分离和纯化形式。

[0068] 本发明的化合物可以具有不对称中心，可以以外消旋体、外消旋混合物或以单个的和纯化的非对映异构体或对映异构体的形式出现，诸如(通过ChemDraw Ultra,11.0(3)或12.0版命名)(6S,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮(化合物1);(6R,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,15,16-八氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17(14H)-酮(化合物2);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物3);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物4);(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-羟基-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮(化合物5);(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-17-羟基-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮(化合物6);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(羟甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物7);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(羟甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物8);(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物9);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物10);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物11);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-17-羟基-13-甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮(化合物12);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-((氨基氧基)甲基)-17-羟基-13-甲基-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3-酮(化合物13);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(((甲氧基甲基)氨基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物14);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(((甲氧基甲基)氨基)甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物15);1-((((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-二羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)甲基)氨基)丙烷-2-酮(化合物16);1-((((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-二羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)甲基)氨基)丙烷-2-酮(化合物17);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-甲氧基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物18);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-甲氧基乙基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物19);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-甲氧基丁基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物20);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基己基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物21);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基辛基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合

物22);(6R,8R,9S,13S,14S)-3-羟基-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-17-基硬脂酸酯/盐(stearate)(化合物23);(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮(化合物24);(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-十氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17(6H)-二酮(化合物25);(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物26);(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-3H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物27);(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-氧代-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3-基硫酸氢酯/盐(hydrogen sulfate)(化合物28);(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-13-甲基-17-氧代-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3-基硫酸氢酯/盐(化合物29);(6R,8R,9S,13S,14S)-13-甲基-6-(4-丙氧基丁基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物30);(6R,8R,9S,13S,14S)-13-甲基-6-(5-乙氧基戊基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物31);(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(甲氧基甲基)-10,13-二甲基十六氢-1H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物32);和(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(甲氧基甲基)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物33)。

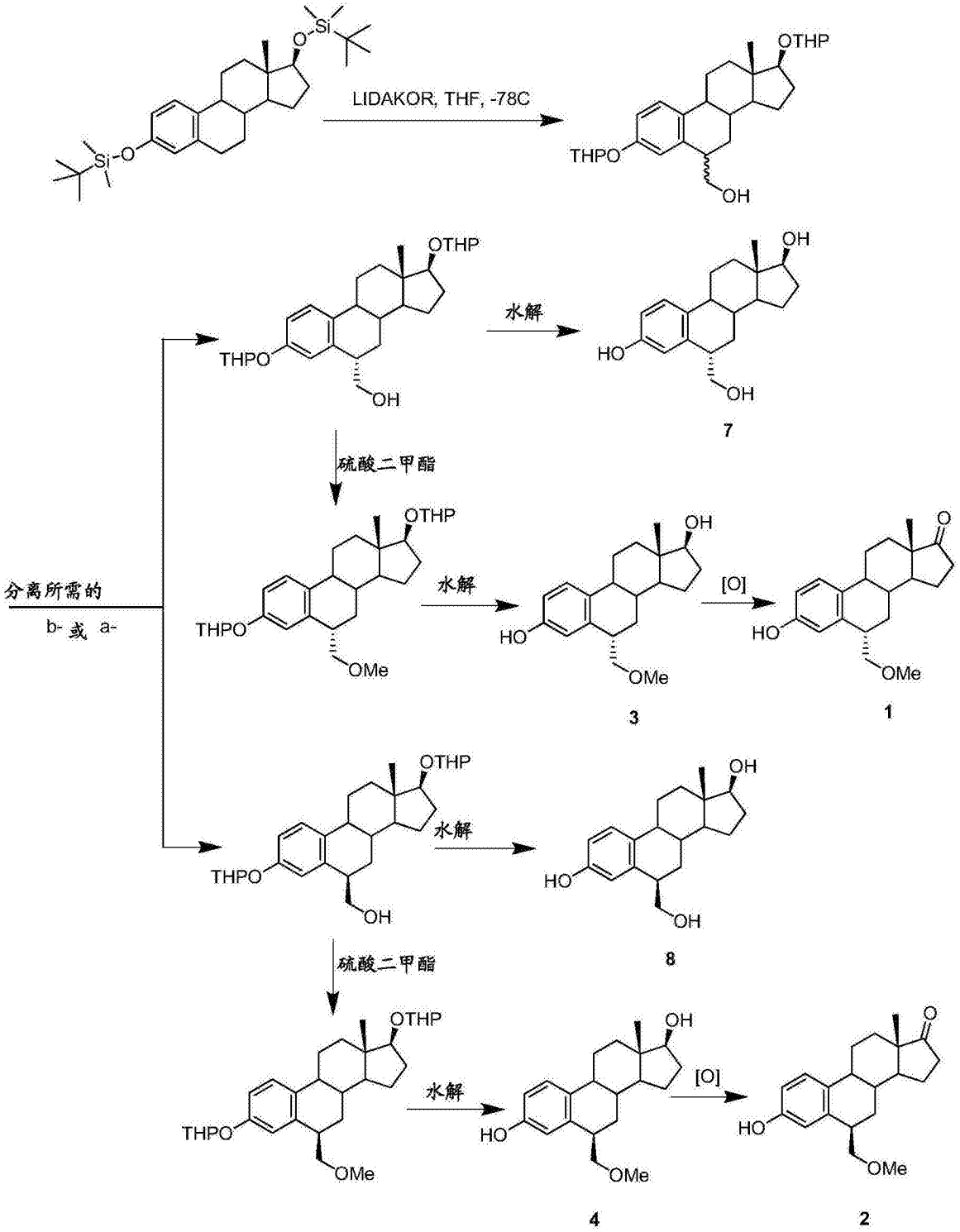
[0069] 本发明的方法的化合物如在U.S.S.N.12/627,874(通过引用并入本文)中所述制备,且属于用于制备雌二醇的6-羟甲基、6-烷氧基烷基、6-烷基硫基烷基、6-氨基甲氧基、6-甲基氨基甲氧基或6-甲氧基胺衍生物的方法。用于制备雌二醇衍生物的反应方案在下列方案1-3中给出。这类方法可以包括:使雌二醇的叔丁基二甲基甲硅烷基衍生物与LIDAKOR/THF/甲醛反应以得到6-羟基化的化合物,随后进行如下的这类步骤:(i)水解而得到雌二醇的6-羟甲基衍生物;和/或(ii)用硫酸二甲酯处理,随后水解,以得到雌二醇的6-甲氧基甲基衍生物。通过在C-17羟基位置处进一步氧化化合物3,可以得到化合物1。根据U.S.S.N.13/232,798(通过引用并入本文),可以制备化合物33和其它二甲基化合物。

[0070] 在一个替代性的方案中,还可以通过包括如下这类步骤的方法制备本发明的化合物:(i)保护雌二醇化合物,(ii)用LIDAKOR/丁基锂/二异丙胺/叔戊醇钾(potassium tert-amylate)使被保护的雌二醇化合物的苄基6-位酰化,(iii)用氢化铝锂还原6位醛,(iv)使雌二醇化合物的被保护部位脱保护。制备雌二醇衍生物的反应方案在下列方案2中给出。

[0071] 通过下列方案中描述的以下方法,可以合成本发明的化合物。

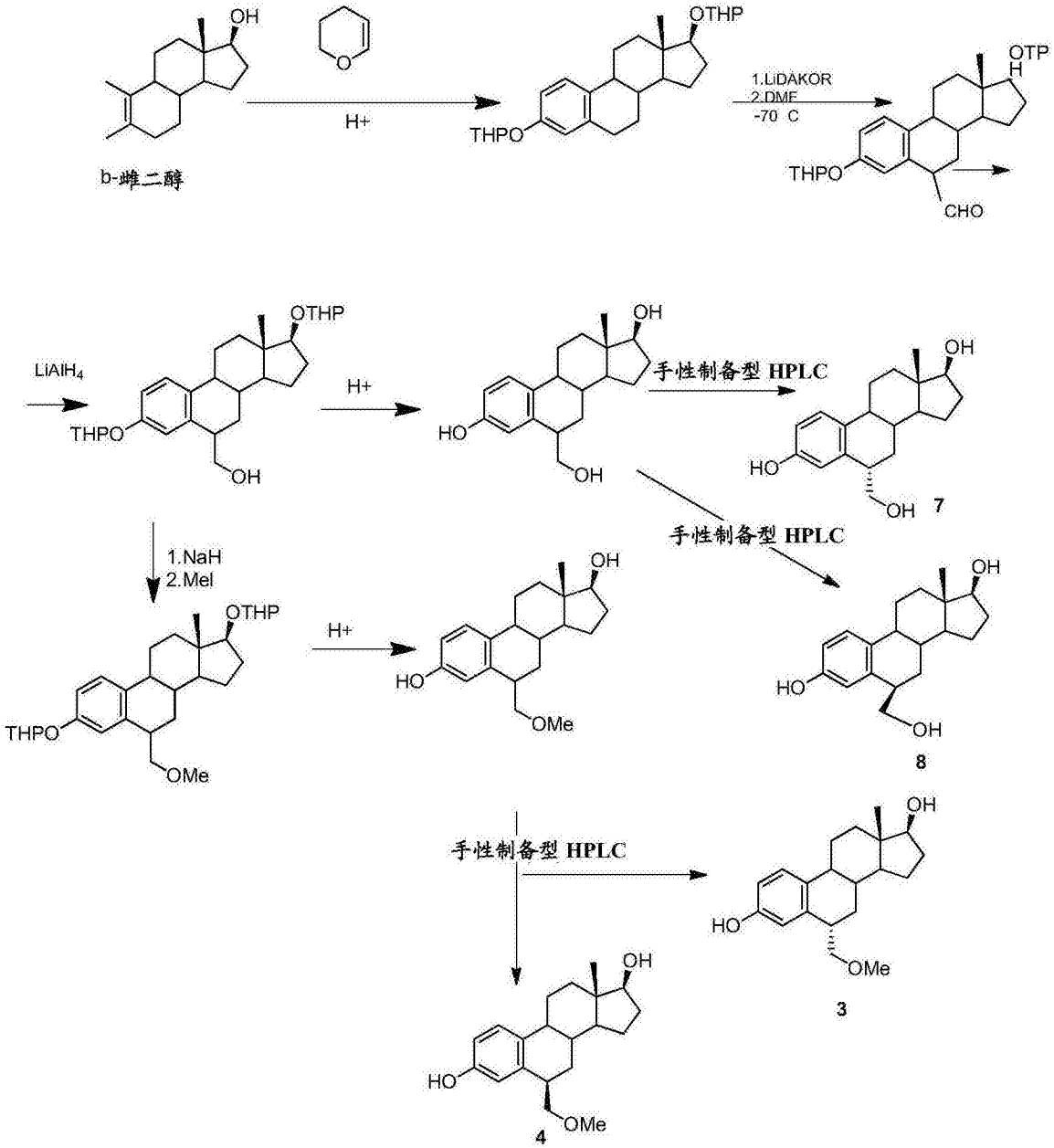
[0072] 方案1

[0073]



[0074] 方案2

[0075]

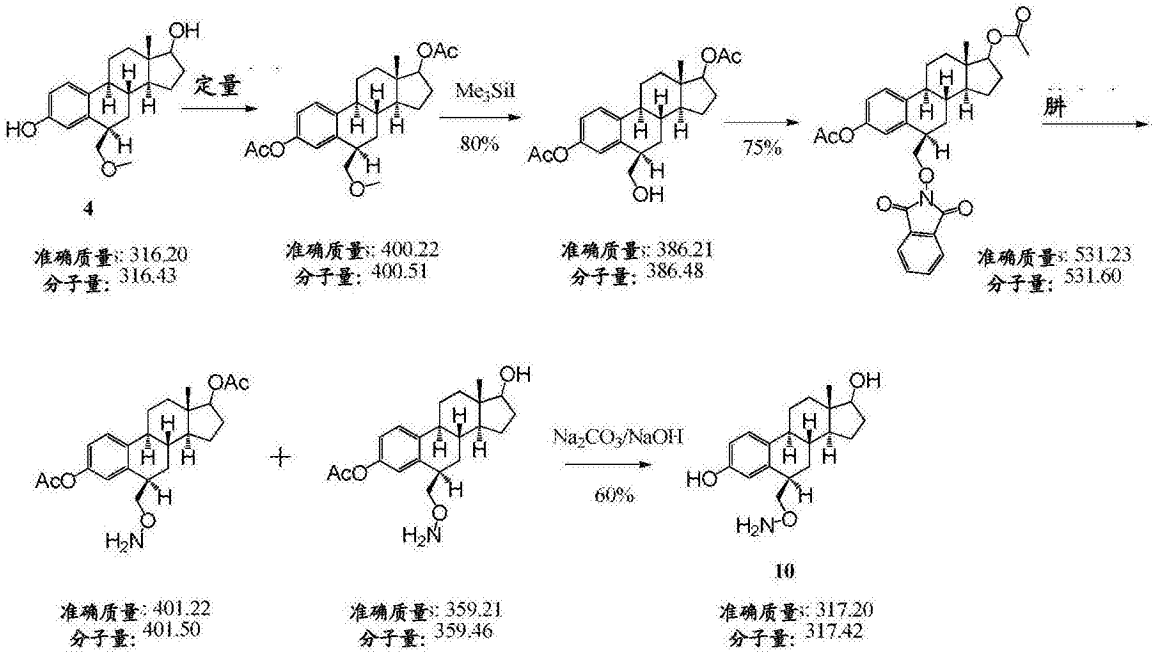


[0076] 根据本发明的多种烷基氧基烷基衍生物涉及选择烷化剂。知晓本发明的本领域技术人员将了解此类衍生物，并且可以通过本文描述的排序的合成过程获得。因此，无限制的，可以如本文所描述的使用多种C_1-C_6烷基和取代的烷基试剂制备相应的烷基氧基烷基衍生物。

[0077] 在本发明的另一个方面，在下列反应方案中公开了制备雌二醇的6-氨基衍生物的方法。相应地，使用方案1-2中描述的6-甲氧基化的雌二醇，并将其转化成其各自的氨基衍生物。

[0078] 方案3

[0079]



[0080] 提供了用于预防阿尔茨海默氏病和有关障碍的方法和化合物。在本发明的一个方面，提供了一种用于开始、增强或增加细胞中编码LPL蛋白基因和/或ApoC2蛋白基因的RNA的基因转录的方法，所述方法包括，使所述细胞与有效量的选自式(I)和(Ia)至(If)的6-取代的雌二醇衍生物接触。应当理解，基因转录的这样的开始、增强或增加可以针对这些基因中的一个或多个而发生。

[0081] 如本文中所指出的，本发明化合物的盐意指无毒性的“药学上可接受的盐”。然而，其它的盐可以用于制备本发明的化合物或其药学上可接受的盐。当本发明的化合物含有碱性基团时，术语“药学上可接受的盐”中包括的盐意指一般通过使游离碱与适合的有机或无机酸反应制备的无毒性盐。代表性的盐包括本领域中已知的任何这类盐。如果本发明的化合物携带酸性部分，那么其适合的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐，例如钠或钾盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；和与适合的有机配体形成的盐，例如季铵盐。

[0082] 如本文中所指出的，本发明的化合物可以与其它药剂或将增强哺乳动物受试者的治疗方案的其它药剂组合使用。例如，所述方法的化合物可以与其它雌激素受体-β调节剂组合使用。这类组合中的单个组分可以在疗法过程期间在不同时间单独地、或以分份的或单一的组合形式同时地施用于需要这类疗法的患者或这类患者的部位。因此，应将本发明理解为包括所有同时或交替治疗的这类方案，并且相应地解释术语“施用”。应该理解，本发明化合物与其它可用于治疗靶向疾病的药剂的组合的范围主要包括与可用于治疗涉及雌激素起作用的障碍的任何药物组合物的任何组合。

[0083] 下述非限制性实施例和数据解释了与本发明的化合物、组合物和/或方法有关的不同方面和特征，包括6-取代的雌二醇衍生物的合成，如通过本文描述的方法可得到的。与现有技术相比，本发明化合物和方法提供了惊人的、意外的和与其相反的结果和数据。尽管通过几种化合物、其部分和/或取代基的制备和使用来说明了本发明的实用性，本领域技术人员将理解，可比较的结果可用各种其它化合物、部分和/或取代基得到，这与本发明的范围相称。

[0084] 如上面所指出的，根据在U.S.S.N.12/627,874和U.S.S.N.13/232,798中公开的操作制备所述方法的化合物。为了举例说明在上面和在U.S.S.N.12/627,874中详细描述的合成方案，将化合物21的制备提供在实施例1中。

[0085] 实施例1

[0086] 用于制备化合物21的方法

[0087] a)(8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲——将氯甲基甲基醚(7.0mL,92.0mmol)加到β-雌二醇(5g,18.4mmol)和二异丙基乙胺(16.0mL 92mmol)在100mL THF中的溶液中。将反应混合物加热回流并搅拌18小时。在真空中移除THF，并将黄色/棕色的油分配在水和CH_2Cl_2之间。分离有机层，用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空中蒸发以得到金色的油。通过硅胶柱色谱法(10%EtOAc/Hex)纯化提供了为粘稠澄清油的标题化合物(5.7g,86%)。

[0088] b)(8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-醇——向氩气下冷却至-78℃的叔丁醇钾(8.87g,79.0mmol)和二异丙胺(11.2mL,79.0mmol)在80mL无水THF中的溶液中滴加正-丁基锂(49.4mL,79.0mmol，在己烷中1.6M)。将反应混合物在-78℃搅拌30-45分钟。然后滴加来自a)的化合物(5.7g,15.8mmol)在45mL THF中的溶液，并将反应混合物在-78℃搅拌3小时。在加入来自a)的化合物期间，反应物转变为深红色。然后缓慢加入硼酸三甲酯(10.6mL,94.8mmol)，并将混合物加热至0℃，并搅拌2小时。然后加入过氧化氢(24mL 30%水溶液)，并将反应混合物加热至室温，并再搅拌1小时。将反应冷却回0℃，并用10%的$Na_2S_2O_3$水溶液(70ml)小心淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×)萃取，并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空中蒸发以得到黄色/棕色的油。通过硅胶柱色谱法(25%EtOAc/Hex)纯化提供了为白色固体的标题化合物(3.5g,59%)。

[0089] c)(8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-酮——将戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin Periodinane)(9.46g,22.3mmol)分次加到来自b)的化合物(7.0g,18.6mmol)在300mL CH_2Cl_2中的溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌3小时。将混合物倾注至水中，并分离层。用CH_2Cl_2萃取水层，并用盐水洗涤合并的有机萃取物，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空中蒸发以得到胶粘的、棕色固体。通过硅胶柱色谱法(15%EtOAc/Hex)纯化提供为淡黄色、粘稠油状物的标题化合物(6.0g,86%)。

[0090] d)2-(((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-亚基(ylidene))乙酸乙酯——将膦酰基乙酸三乙酯(4.1mL,20.8mmol)在室温加到氢化钠(832mg,20.8mmol)在25mL THF中的混合物中。在约10分钟之后，滴加来自c)的化合物(3.9g,10.4mmol)在10mL THF中的溶液。将所得反应混合物在密封的管中加热回流72小时。将混合物在真空中浓缩，并通过硅胶柱色谱法(梯度从5%EtOAc/Hex至40%EtOAc/Hex)纯化以得到为澄清的、粘稠油状物的标题化合物(3.4g,74%)。

[0091] e)2-((8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-亚基)乙醇——将来自d)的化合物(3.1g,6.97mmol)在65mL THF中的溶液在0℃用氢化铝锂(5.2mL,10.46mmol，在THF中2M)逐滴处

理。移除冷水浴，并将反应混合物在室温搅拌15分钟。将反应冷却回0℃并通过小心加入1.3mL水，接着2.6mL 2N NaOH，然后1.3mL水淬灭。将混合物强力搅拌直至白色固体形成。过滤混合物，并将滤液在真空中浓缩以得到为澄清油的标题化合物(2.8g，99％)。

[0092] f)2-((6S,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)乙醛——将来自e)的化合物(3.09g，7.68mmol)和10％Pd/C(500mg)在100mL乙酸乙酯中的混合物在40psi H_2(g)下在室温搅拌5小时。通过硅藻土过滤混合物，并用乙酸乙酯充分洗涤硅藻土。将滤液在真空中浓缩以得到浅黄色的油(3.1g)。将该油溶解于100mL二氯甲烷中，并分次加入戴斯-马丁氧化剂(3.9g，9.22mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌30分钟。将混合物倾注至水中并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空中蒸发以得到棕色固体。通过硅胶柱色谱法(15％EtOAc/Hex)纯化提供为澄清油的标题化合物(2.0g，65％)。

[0093] g)4-((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)丁-2-烯-1-醇——将双(三甲基硅烷基)氨基锂(18.4mL，18.4mmol，在THF中1.0M)在0℃滴加到(2-羟乙基)溴化三苯膦(3.37g，8.70mmol)在60mLTHF中的混悬液中。在1小时之后，将金棕色溶液用来自f)的化合物(1.4g，3.48mmol)在10mL THF中的溶液逐滴处理。将所得反应混合物在0℃搅拌40分钟，然后用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×)萃取，并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)，过滤，并蒸发以得到棕色的油。通过硅胶柱色谱法(梯度从20％EtOAc/Hex至75％EtOAc/Hex)纯化提供为淡黄色、粘稠油的标题化合物(680mg，45％)。

[0094] h)4-((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)丁-2-烯醛——将戴斯-马丁氧化剂(437mg，1.03mmol)在室温加到来自g)的化合物(370mg，0.86mmol)在15mL CH_2Cl_2中的溶液中。将所得反应混合物搅拌10分钟，然后倾注至水中。分离层并将水层用CH_2Cl_2(2×)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在真空中蒸发以得到棕色的油。通过硅胶柱色谱法(梯度从5％EtOAc/CH_2Cl_2至10％EtOAc/CH_2Cl_2)纯化提供为淡黄色、粘稠油的标题化合物(358mg，86％)。

[0095] i)6-((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-6-基)六-2,4-二烯-1-醇——将双(三甲基硅烷基)氨基锂(4.3mL，4.29mmol，1.0M在THF中)在0℃滴加到(2-羟乙基)溴化三苯膦(786mg，2.03mmol)在14mL THF中的混悬液。在30分钟之后，将金棕色溶液用来自h)的化合物(345mg，0.81mmol)在2mL THF中的溶液逐滴处理。将所得反应混合物在0℃搅拌20分钟，并用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物用EtOAc(2×)萃取，并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)，过滤，并蒸发以得到棕色的油。通过硅胶柱色谱法(梯度从5％EtOAc/CH_2Cl_2至40％EtOAc/CH_2Cl_2)纯化提供为黄色、粘稠油的标题化合物(140mg，38％)。

[0096] j)(6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-甲氧基己-2,4-二烯-1-基)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲——将在i)中的化合物(135mg，0.3mmol)的溶液冷却至0℃，分次加入氢化钠(120mg，3.0mmol)。在5-10分钟之后，滴加碘甲烷(0.19mL，3.0mmol)，并将所得反应混合物加热至室温，并搅拌4小时。

加入EtOAc并将反应用水小心淬灭。分离层并将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并蒸发以得到棕色油状残余物。通过硅胶柱色谱法(梯度从5%EtOAc/Hex至20%EtOAc/Hex)纯化提供为澄清油的标题化合物(92mg,65%)。

[0097] k)(6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-甲氧基己基)-3,17-双(甲氧基甲氧基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲——将在j)中的化合物(90mg,0.19mmol)和10%Pd/C(100mg)在5-10mL乙酸乙酯中的混合物在H_2(g)气球下和室温下搅拌16小时。通过硅藻土过滤混合物,并用乙酸乙酯充分洗涤硅藻土。将滤液在真空下浓缩以得到为澄清油的标题化合物(90mg,99%)。

[0098] 1)(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-甲氧基己基)-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊二烯并[a]菲-3,17-二醇(化合物21)——将来自k)的化合物(90mg,0.19mmol)在各自1.5mL的6NHCl和THF中的溶液在室温搅拌5小时。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc(2×)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空中蒸发以得到澄清的,油状残余物。通过硅胶柱色谱法(梯度从CH_2Cl_2至30%EtOAc/CH_2Cl_2)纯化,得到为白色稳定泡沫的化合物21(38mg,52%)。

[0099] 实施例2

[0100] 用于制备化合物3和4的方法

[0101] 正如方案2中概括的,按照下列方式合成雌二醇衍生物化合物3和4。通过使用甲苯磺酸或樟脑磺酸作为催化剂,使β-雌二醇与二氢吡喃在THF中反应,制备被保护的雌二醇化合物。如本领域普通技术人员可以理解的,该反应为平衡反应并且在这种条件下可能无法进行完成。因此,可以在该反应混合物中发现两种单保护的雌二醇。这样的粗反应混合物可以与乙腈一起经历研磨步骤,产生以大约70%收率结晶的所需双-THP雌二醇。

[0102] 如方案2中所示,通过使用称作LiDAKOR的强碱混合物(丁基锂、二异丙胺和叔戊醇钾)使苄基6-位酰化,获得关键中间体。在-70℃的这类条件下,本领域普通技术人员可以理解在苄基位置上夺取质子。然后通过柱色谱法纯化中间体以大约50%收率得到糖浆状物,其仍然含有小量杂质和柱溶剂。使用过量的氢化铝锂还原醛,得到高收率的外消旋的羟甲基雌二醇化合物。

[0103] 为了制备化合物3和4的目的,通过用氢化钠和甲基碘使羟甲基雌二醇化合物甲基化而制备甲氧基甲基化合物。通过柱色谱法纯化甲氧基甲基化合物而得到玻璃状泡沫。使保护基团脱保护得到外消旋的6-甲氧基甲基雌二醇化合物。使用手性制备型HPLC分离对映异构体而得到化合物3和4。就化合物4而言,实现>95:5R:S的手性纯度。就化合物3而言,实现86:14S:R的手性纯度。采用NMR确定6-位的绝对立体化学(其中4-和6-质子为特征)完全是在本领域普通技术人员的水平内。

[0104] 实施例3

[0105] 化合物在肺、胰腺和卵巢肿瘤细胞系中的表达谱

[0106] 该研究包括3个人肿瘤细胞系:A549、Panc-1和SK-OV-3。将所述系各自在2个烧瓶中培养至大约40%汇合。通过向培养基中加入不同浓度(即10μM、20μM 50μM或100μM)的化合物,处理烧瓶之一。另一个模拟处理的烧瓶仅使用用于溶解和递送药物的媒介物处理。对提取自所述处理过的样品和未处理过的样品对的RNA进行在Agilent全人基因组微阵列(G4112F)上的微阵列分析。每个分析报告出在所述阵列上的41,000个特异性的mRNA检测器

各自的信使RNA丰度的差异。每个细胞系的这种处理过的样品相对于未处理过的样品的直接对比，会提供由药物处理引起的mRNA丰度变化的极其灵敏的检测。由于每个细胞系对比是自身标准化的，可以以高置信度在样品之间对比结果。

[0107] 细胞制备

[0108] 将3个人肿瘤细胞系A549、Panc-1和SK-OV-3各自在2个烧瓶中培养至大约40％汇合。通过向培养基中加入10μM、50μM和100μM浓度的化合物，处理烧瓶之一。另一个模拟处理的烧瓶仅使用用于溶解和递送药物的媒介物处理。将所有烧瓶培养另外24小时，然后刮离细胞，并在冰冷的PBS中洗涤，然后离心收集。立即冷冻收获的细胞，并在-80℃或更低保存。

[0109] RNA纯化

[0110] 使用基于Trizol的细胞裂解，从冷冻的组织样品制备总RNA，随后进行65℃热苯酚提取和RNeasy色谱法纯化。通过分光光度计法，分析纯化的RNA样品。通过测量在260nm的吸光度(A260)，确定RNA的浓度。当在pH 11测量时，在260nm的1个单位的吸光度对应着35μg RNA/ml。

[0111] RNA质量评估-A260/A280吸光度比率

[0112] 在260nm和280nm的读数的比率(A260/A280)会提供就吸收紫外线的污染物(诸如蛋白)而言的RNA纯度的估测。RNA具有大约2.1的理论A260/A280比率(10mM Tris·Cl，pH 7.5)。具有1.8或更高的A260/A280比率的提取的RNA会在该测定中提供优良结果。

[0113] RNA质量评估-毛细管电泳

[0114] 通过使用毛细管电泳(Agilent BioAnalyzer)确定完整的28S和18S核糖体RNA的比率，试验所述RNA的相对完整性。十分完整的RNA具有2.2的28S/18S比率。接收用于阵列分析的所有RNA具有超过1的比率，通过检查具有不同28S/18S比率的样品的内部再现性，确定可靠地再现的微阵列结果的最小28S/18S比率。

[0115] 探针生产和芯片杂交

[0116] 使用1微克RNA作为向Agilent低输入标记反应的输入，标记所有RNA。

[0117] 用Cy5(650nm发射体)核苷酸标记试验RNA，并用Cy3(550nm发射体)核苷酸标记参照RNA。在Agilent H1Av2人表达芯片上进行标记、杂交和随后的洗涤。在Agilent微阵列扫描仪上扫描得到的杂交的芯片，并使用Agilent特征提取软件，从扫描的图像中提取每个检测器斑点的强度信息。

[0118] 杂交质量的最有效试验是，得自在这些芯片上印制的大量基因副本的报告比率的差异水平。将一组基因探针各自在阵列上的随机位置处印制10次。将所有集合之间的$\log_2$比率的标准差的中位值用作在整个阵列中的总标准差的估测器。

[0119] 数据和分析

[0120] 在FileMaker Pro关系数据库中收集所有3种杂交的关键数据，以实现搜索的容易公式化，所述搜索可以鉴别表现出特定转录模式的基因。报告的数据是减去红色(处理过)和绿色(未处理过)背景的信号。这是数据的最少修改形式。基于众多不与人DNA互补的探针，从载玻片(slide)估测背景“表面”。这些充当标记的cRNA与阵列表面的非特异性结合以及标记的cRNA与固定化的DNA寡聚体的非特异性结合的估测器。使用该信息，估测在每个探针周围的局部噪音，并将其从在阵列上的每个特有探针特征的寡核苷酸沉积区域处发现的信号(gBGSubSignal，rBGSubSignal)中减去。将得自处理过的细胞的RNA和未处理过的细胞

的RNA的信号的比率报告为直接比率和log_2比率(Ratio,Log2Ratio)。在将每个通道中的强度标准化的迭代过程中确定比率,从而发现使具有几乎相同的转录水平并因而具有非常接近1的比率的大量基因的强度相似性最大化的标量。

[0121] 在已经计算出标准化的数据的比率以后,分析不同的对照样品和副本样品,以构建关于结果的可再现性和该再现性如何随信号强度和噪音而变化的模型。利用这些参数,可以估测在从产生相同强度分布的单个过程中随机抽取红色和绿色强度时产生每个比率的可能性。报告每个样品的这种可能性,且其是指示处理过的和未处理过的信号强度之间的差异的比率(PValLogRatio)的可能性的量度。该可能性可以用作将结果分成变化的和未变的基因的阈值。在数据库中,使用p≤0.001的阈值作为处理过的和未处理过的样品之间的mRNA丰度的显著变化的切割点(Sig0.001)。鉴于在每个测定中观察～40,000比率,该阈值会将预期的假阳性的数目减少至合理水平。指示相对于未处理过的样品的显著变化和变化方向的域(field),会将测定结果减少至3类(trinary categorical):1,与未处理过的样品相比上调;0,与未处理过的样品相比未变;和-1,与未处理过的样品相比下调(Tri)。使用该表示法,可容易地构建搜索,所述搜索会鉴别在任意单个或多个实验集合中已经变化的基因。

[0122] 在下面表1中发现的基因表达数据表明,化合物4和化合物21上调LPL和ApoC2基因,但是不上调ApoC3基因。在表1中显示的基因表达值是log_2值和从三个人肿瘤细胞系(SKOV-3、A549和Panc-1)得到的数据的平均值。基因表达的显著变化是p≤0.001。基因ID符合在National Center for Biotechnology Information(NCBI)为Entrez Gene数据库开发的标准。

[0123] 表1

[0124]

基因	化合物 4 -SKOV-3 (10μM)	化合物 4 -A549 (10μM)	化合物 4 -Panc-1 (10μM)	化合物 21-SKOV-3 (50μM)	化合物 21-A549 (50μM)	化合物 21-Panc-1 (50μM)
脂蛋白脂酶 mRNA (LPL)	5.17	5.18	5.38	2.77 (p=0.008)	2.95 (p=0.0018)	3.90
载脂蛋白 C2 (ApoC2)	6.55	9.00	7.27	3.89	7.21	6.91
载脂蛋白 C3 (ApoC3)	0	0	0	0	0	0

[0125] 所有文章和参考文献(包括专利)的公开内容通过引用并入本文。现在以完整的、清楚的、简明的和精确的术语描述本发明以及制备和使用它的方式和方法,从而使它所属领域的任何技术人员能够制备和使用它们。在本说明书中引用的所有参考文献通过引用并入本文。应当理解,前述内容描述了本发明的优选实施方案,并且可以在其中做出修改而不背离本发明的精神或范围。