

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014年10月23日 (23.10.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/169462 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 1/00 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
C07J 75/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/074363
- (22) 国际申请日: 2013年4月18日 (18.04.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人: 西安力邦医药科技有限责任公司 (XI'AN LIBANG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO.,LTD.) [CN/CN]; 中国陕西省西安市高新区锦业路69号创业研发园C座401室, Shaanxi 710077 (CN)。
- (72) 发明人: 焦亚奇 (JIAO, Yaqi); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号创业研发园C座401室, Shaanxi 710077 (CN)。 王九成 (WANG, Jiucheng); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号创业研发园C座401室, Shaanxi 710077 (CN)。 胡忍乐 (HU, Renle); 中国陕西省西安市高新区锦业路69号创业研发园C座401室, Shaanxi 710077 (CN)。
- (74) 代理人: 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 (PANAWELL & PARTNERS, LLC); 中国北京市朝

阳区朝阳门外大街16号中国人寿大厦10层1002-1005, Beijing 100020 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

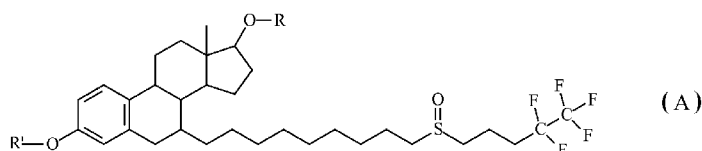
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: ESTER DERIVATIVE OF 7- α -[9-(4,4,5,5,5-PENTAFLUOROPENTYLSULPHINYLNONYL)NONYL]OESTRA-1,3,5(10)-TRIENE-3,17 β -DIOL HAVING ANTITUMOUR ACTIVITY AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 具有抗癌活性的7- α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)壬基]-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇的酯类衍生物及其制备方法



(57) Abstract: The present invention provides a class of fulvestrant ester derivatives and a preparation method thereof. Such a compound is an aliphatic ester compound formed by esterifying the -OH on positions C-3 and C-17 of the fulvestrant, having a structure of the following formula. In the formula, the substituent R is H, an alkylacyl having 2-22 carbon atoms, an alkenylacyl or a stereoisomer thereof; the substituent R' can be H, an alkylacyl having 2-4 carbon atoms, an alkenylacyl or a stereoisomer thereof; such an aliphatic ester compound being used as a pro-drug can improve the stability of a compound, meanwhile the decrease of polarity can enable them to be easily made into preparations such as lipid emulsions, microspheres etc., and avoids the degradation of the compound caused by factors such as a high temperature and so on and the use of an organic solvent during the preparation process.

(57) 摘要: 本发明提供了一类氟维司群的酯类衍生物及其制备方法。这类化合物是将氟维司群中C-3、C-17位上的-OH酯化后形成的脂肪酸酯类化合物, 结构如下式。其中, 取代基R为H、碳原子个数为2~22的烷酰基、烯酰基或其立体异构体; 取代基R'可以为H、碳原子数目为2~4的烷酰基、烯酰基或其立体异构体; 这类脂肪酸酯类化合物作为前体药物, 可提高化合物的稳定性, 同时极性的降低可使其容易制备成脂肪乳剂、微球等制剂, 避免制剂过程中高温等因素引起的化合物的降解和有机溶剂的使用。



WO 2014/169462 A1

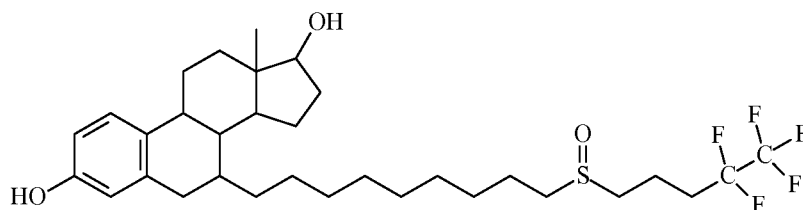
具有抗癌活性的 7- α -[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基亚硫酰基)壬基]-雌甾-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β -二醇的酯类衍生物及其制备方法

5 技术领域

本发明属医药领域,具体涉及到通式 A 化合物的制备方法,具体来说,涉及到 7- α -[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基亚硫酰基)壬基]-雌甾-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β -二醇的酯类衍生物及其制备方法。

10 背景技术

7- α -[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基亚硫酰基)壬基]-雌甾-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 β -二醇, 别名氟维司群(Fulvestrant), 通式如下式 B 所示, 是一类新型的雌激素受体阻断剂, 用于抗雌激素疗法治疗无效、雌激素受体呈阳性的绝经后晚期乳腺癌的治疗。



式 B

乳腺癌的最大特点在于它的发生与发展,与体内雌激素水平及其代谢有关。研究表明,在许多乳腺癌患者的肿瘤细胞上均发现有雌激素受体(ER),且肿瘤生长受到雌激素的刺激,因此降低雌激素的浓度,或阻断雌激素与其受体的结合,可抑制肿瘤细胞的生长和繁殖,是目前治疗乳腺癌的主要方法之一。氟维司群可与雌激素受体竞争性结合,亲和力与雌二醇相似;其还可阻滞受体,抑制雌激素的结合,并激发受体发生形态改变,降低 ER 浓度而损害肿瘤细胞。氟维司群可下调人体乳腺癌细胞中的 ER 蛋白,将 ER 下调在肿瘤细胞内,使肿瘤的生长最小化。由于本品不改变已存在的肿瘤 ER 状态,不影响新的 ER 产生,因此肿瘤继续被“程序化”为 ER 阳性,这样本品持续发生治疗作用。其最大的优点在于没有一般抗雌激素类药物的部分激动作用和雌激素样活性。

现今许多商品化的氟维司群制剂,是采用油为赋形剂的,这主要是考虑一下两方面原因。一方面,氟维司群的稳定性较差,是一个容易降解的药物,其一般在-20 $^{\circ}$ C下保存,常温下不宜太久,否则会影响其纯度。其降

解机理暂不清楚，一般认为影响其稳定性的主要原因在于其 C-3 位、C-17 位的-OH 的存在。同时 3-、17-位的-OH 的存在，增加了药物的极性，增加了药物对胃肠道的刺激，只能做成注射剂。

另一方面，与其他甾族化合物一样，氟维司群具有难以配制的某些物理性质，是一个特别亲脂的分子，水溶性极小，大约 10ng/mL。US5183514、CN1394141A 中给出了其溶解度(mg/mL, 25°C)(水 0.001、花生油 0.45、芝麻油 0.58、蓖麻油 20、Migloyl 810 3.06、Migloyl 812 2.72、油酸乙酯 1.25、苯甲酸苄酯 6.15、肉豆蔻酸异丙酯 0.80、Span 85 3.79、乙醇>200、苯甲醇>200)。可见，即使在溶解度最大的蓖麻油中，也不可能使氟维司群的浓度达到临床给药要求。因此许多上市的氟维司群制剂不但使用油作为溶剂，并且在其中添加了其他的赋形剂增溶，如乙醇、苯甲酸苄酯、苯甲醇等。这样可以制备成可肌肉注射的、含量不低于 45mg/mL 的注射剂，且有效血浆浓度(2.5ng/mL)可维持 2 周。但这些溶剂的加入，增加了制剂中药物沉淀析出的风险，同时会引起注射部位的刺激作用。

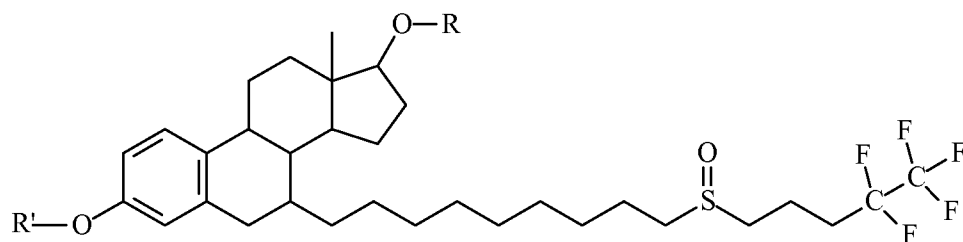
可见，如何在保证抑制癌细胞效果的同时，对氟维司群进行结构上的改进，尤其是 C-3 位和 C-17 位上-OH 的改造，使其降低对人体的刺激性，并且提高亲脂性，从而更易于制成可用于人体的制剂，是现有技术中亟待解决的问题。

20 发明内容

因此，本发明的目的在于，对氟维司群结构中 C-3 位和 C-17 位上的-OH 进行改进，使其酯化成 C-17 位含碳原子个数为 2 至 22 的酯类(含羧基上 C)化合物，C-3 位含碳原子个数为 2 至 4 的酯类(含羧基上 C)化合物，以增加药物的稳定性和在亲脂性溶剂中的溶解度。

25 本发明的目的是通过以下方式实现的：

本发明提供了一种如下式 A 所示的化合物，



式 A

其中：

取代基 R' 选自 H、碳原子个数为 2 至 4 的烷酰基和烯酰基，
取代基 R 选自 H、碳原子个数为 2 至 22 的烷酰基和烯酰基。

优选地，

取代基 R' 为 H，且取代基 R 选自碳原子个数为 11 至 22 的烷酰基和
5 烯酰基；

优选地，

所述取代基 R 选自碳原子个数为 11 至 22 的烷酰基，优选为十一烷酰基、十六烷酰基、二十二烷酰基或 2-[(3', 3')-二甲基-1'-甲基]丁基-5-甲基-(7, 7)-二甲基-辛烷酰基。

10 优选地，

所述取代基 R 选自含有 1 至 6 个碳碳双键、碳原子个数为 11 至 22 的烯酰基，其中，所述碳碳双键既可以分布在主链上，也可以分布在支链上；

优选地，

所述取代基 R 选自十一碳-2-烯酰基、二十碳-(5, 8, 11, 14, 17)-
15 五烯酰基和二十二碳-(4, 7, 10, 13, 16, 19)-六烯酰基。

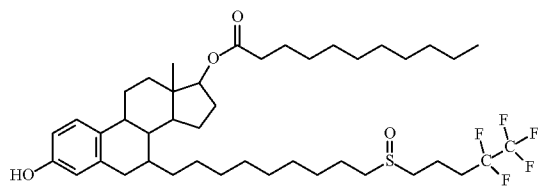
优选地，

取代基 R' 选自碳原子个数为 2 至 4 的烷酰基时，为乙酰基或丁酰基。

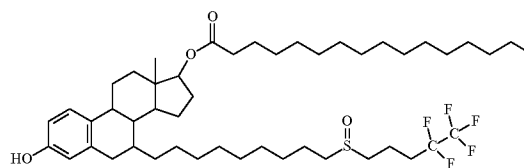
优选地，

所述取代基 R 选自碳原子个数为 11 至 22 的烷酰基和烯酰基，优选为
20 2-[(3', 3')-二甲基-1'-甲基]丁基-5-甲基-(7, 7)-二甲基-辛烷酰基或十一碳-2-烯酰基。

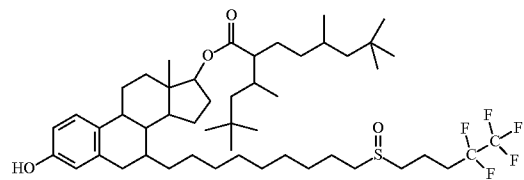
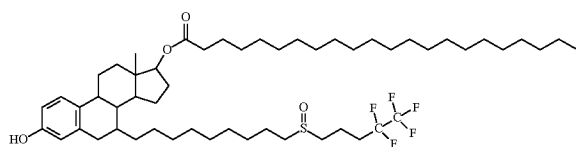
示例性地，所述化合物可以具有如下式所示的结构，以下示出了氟维司群酯 I ~ XI 的结构式：



I

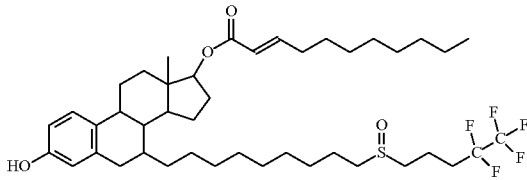


II

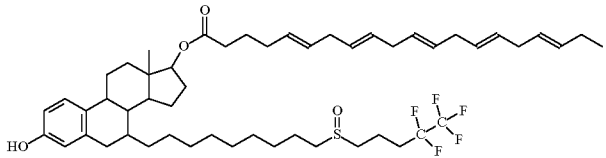


25

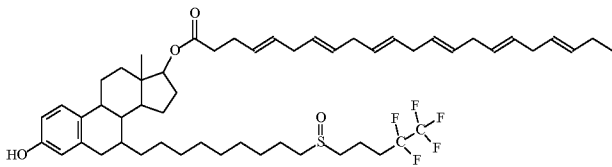
III



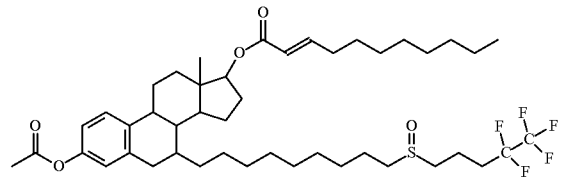
IV



V

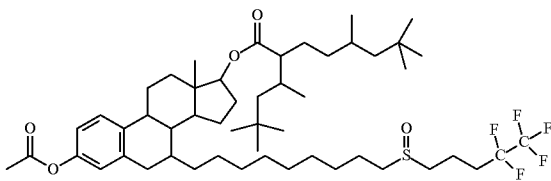


VI

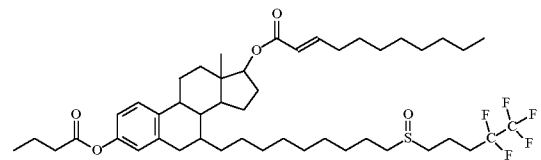


5

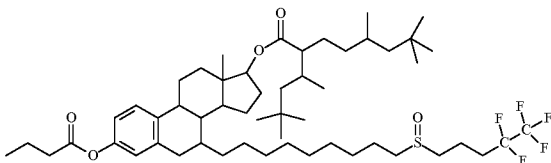
VII



VIII



IX

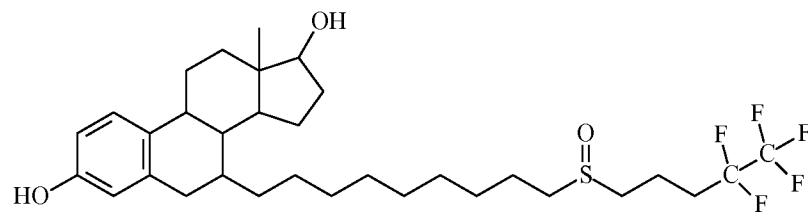


X

XI

10 此外，本发明还提供了一种制备上述化合物的方法，所述方法包括以下步骤：

a) 对式 B 的化合物进行 C-17 位上-OH 的酰基化：将式 B 的化合物与碱性试剂、有机酸、催化剂在溶剂中在室温下搅拌，形成反应混合物，反应制得式 A 的化合物 C-17 位上的酰基化粗产物；



式 B

15

b) 将步骤 a) 所得粗产物进行纯化, 除去副产物 N,N-二环基脲, 制得式 A 的化合物 C-17 位上的酰基化纯化产品;

当根据化合物中的所述取代基 R' 不为 H 时, 所述方法还包括

5 步骤 c) 将步骤 b) 所制得的 C-17 位上的酰基化纯化产品进行 C-3 位上的酰基化: 将步骤 b) 所制得的 C-17 位上的酰基化纯化产品与碱性试剂、有机酸、催化剂在溶剂中在室温下搅拌, 反应制得式 A 的化合物 C-17 和 C-3 位上的酰基化粗产物;

d) 将步骤 c) 所得粗产物进行纯化, 制得式 A 的化合物的纯化产品。

其中, 在步骤 a) 中, 所述碱性试剂选自吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、4-乙基吡啶、5-乙基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2-二甲氨基吡啶、4-二甲氨基吡啶, 优选选自 4-二甲氨基吡啶; 所述溶剂选自一氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷; 所述催化剂为脱水剂, 优选为 N, N-二环己基碳二亚胺; 所述有机酸为碳原子个数为 2 至 22 的烷基酸或烯酸; 在步骤 b) 中, 所述纯化包括将步骤 a) 所制得的粗产物溶解在四氢呋喃或乙酸乙酯中, 然后利用正己烷或正己烷-乙酸乙酯的混和溶剂对其进行沉降、利用硅胶层析柱和/或中性氧化铝吸附法进行分离纯化; 在步骤 c) 中, 所述碱性试剂选自吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、4-乙基吡啶、5-乙基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2-二甲氨基吡啶、4-二甲氨基吡啶, 优选选自 4-二甲氨基吡啶; 所述溶剂选自四氢呋喃、乙酸乙酯, 优选为四氢呋喃; 所述催化剂为脱水剂, 优选为 N, N-二环己基碳二亚胺; 所述有机酸为碳原子个数为 2 至 4 的烷基酸或烯酸; 在步骤 d) 中, 所述纯化是利用硅胶柱层析法和乙醇淋洗法进行的, 其中, 在所述硅胶柱层析法中利用正己烷-乙酸乙酯混合溶剂进行梯度洗脱, 正己烷与乙酸乙酯的体积比为 50:1~1:1, 优选采用 25 40:1/10:1/5:1 梯度洗脱。

此外, 本发明还提供了一种包括上述式 A 化合物的组合物, 其中, 所述组合物的为油剂、脂肪剂或微球剂。

此外, 本发明还提供了一种包括上述的式 A 化合物或包括式 A 化合物的组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途; 所述药物优选用于抑制 30 带有雌激素受体的癌细胞, 特别优选用于抑制乳腺癌细胞。

本发明还提供了一种用于治疗癌症的方法, 其中, 所述方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的如上所述的式 A 化合物; 所述方法优选用

于抑制带有雌激素受体的癌细胞，特别优选抑制乳腺癌细胞的方法；
优选地，所述式 A 化合物通过注射给药。

示例性地，本发明的化合物制备成油剂后，经皮下注射于荷人乳腺癌 MCF-7 瘤的裸鼠，考察其抑瘤率，结果表明，此类衍生物具有抗癌活性，
5 用于乳腺癌的治疗。

具体实施方式

下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述，给出的实施例仅为了阐明本发明，而不是为了限制本发明的范围。

10

合成实施例

虽然下述实施例中选用的碱性试剂为 4-二甲氨基吡啶，应当理解，也可将吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、4-乙基吡啶、5-乙基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2-二甲氨基吡啶等
15 试剂作为碱性试剂用于下述实施例中。

实施例 1 化合物 II 的合成及结构确认

1) 反应处理

在 500mL 三口圆底烧瓶中加入 5g(8.25mmol) 氟维司群，用 300mL 二
20 氯甲烷搅拌溶解，然后顺次加入 0.137g(1.1mmol)的 4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、2.155g(8.41mmol)的棕榈酸、1.672g(8.23mmol)的 N, N-二环己基碳二亚胺(DCC)，室温(例如， $20 \pm 5^\circ\text{C}$)反应 48h，终止反应。

2) 后处理

反应液过滤除去析出的副产物 N, N' -二环己基脲(DCU)，滤液用饱和
25 和碳酸氢钠溶液洗涤，再用水洗涤至中性，旋蒸除去溶剂二氯甲烷，得无色透明胶状液体 8.8g，将其用适量乙酸乙酯溶解，冰箱中冷冻(例如，冷冻温度可为 $-15 \pm 3^\circ\text{C}$)，洗出少量白色固体，过滤除去，如此反复 3 次。后将滤液旋蒸除去乙酸乙酯，得无色透明胶状液体。将此无色透明液体用
30 少量四氢呋喃溶解，加入到正己烷中，形成大量白色固体，静置，过滤；滤饼再采用上述四氢呋喃溶解、正己烷沉降方法反复 3 次，得白色粉末状产品，即纯的化合物 II， 60°C 真空烘干，得 1.5g II (HPLC 测定纯度为 99.88%，C18 柱，流动相 67% THF 水溶液，流速 1.0 mL/min，检测波长 220nm)，摩尔收率 22%。

IR(cm^{-1}): 3209, 2922, 2852, 1607, 1503, 1446, 1385, 1106, 1055, 1014, 982。

^1H NMR(500MHz, CDCl_3 , ppm): 0.78(s, 3H), 0.88(t, 3H), 1.01-1.52(t, 32H), 1.59-1.63(t, 6H), 1.70~1.76(t, 6H), 1.89~1.94(t, 2H), 2.10~2.32(t, 10H),
5 2.61~2.85(t, 8H), 3.74(t, 2H), 6.20(d, $j=10$ Hz, 1H), 6.56~7.14(t, 3H)。

^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3 , ppm): 172.67, 154.23, 136.88, 131.04, 126.93, 117.67, 113.01, 82.02, 52.41, 50.83, 46.49, 43.40, 42.05, 38.23, 36.92, 34.74, 34.65, 33.35, 33.24, 31.93, 30.51, 29.92~28.22, 27.24, 25.62, 25.00, 22.63, 14.65, 14.09, 11.12。

10

实施例 2 化合物 I 的合成及结构确认

1) 反应处理

将 3g(4.95mmol) 氟维司群加入 250mL 圆底烧瓶中, 加入 160mL 二氯甲烷搅拌溶解, 然后顺次加入 0.0822g(0.66mmol)DMAP、0.96g 十一烷酸
15 (5.05mmol)、1.02g(4.98mmol)DCC, 保持室温(例如, $20 \pm 5^\circ\text{C}$)搅拌反应 48 小时后, 中止反应。

2) 后处理

将反应体系先冷冻, 尽可能析出反应的副产物 DCU, 滤除 DCU 固体, 滤液再以饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 并水洗至中性, 旋蒸除去二氯甲烷, 得
20 到无色透明的胶状液体。再以少量乙酸乙酯溶解胶状液体, 在冰箱中冷冻 (例如, 冷冻温度可为 $-15 \pm 3^\circ\text{C}$), 直至再无白色固体 DCU 析出。滤液浓缩除去乙酸乙酯, 再以正己烷-乙酸乙酯混合溶剂重结晶, 滤除析出白色固体(未反应的原料氟维司群)。母液旋干溶剂后, 为无色油状物。采用硅胶柱层析法进一步纯化(洗脱剂为正己烷-乙酸乙酯(1:1, 体积比))。旋蒸得
25 无色油状物 1.0611g, 即化合物 I (HPLC 测定纯度为 99.104%, 方法同实施例 1), 摩尔收率 27.7%。

IR(cm^{-1}): 3385, 2926, 2855, 1756, 1494, 1463, 1199, 1152, 1059, 1017, 985, 721。

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.28 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.77
30 (d, 1 H), 3.73 (t, 1 H, $J=8$ Hz), 2.88~1.17 (t, 57 H), 0.89 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H)。

^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 172.64, 148.52, 137.13, 126.91, 122.37, 120.10, 118.64, 81.93, 52.75, 51.03, 46.47, 43.33, 41.67, 38.23,

36.89, 34.50, 34.45, 33.85, 31.89, 29.67, 29.50, 29.63, 29.55, 29.49, 29.46, 29.34, 29.30, 29.26, 29.16, 29.12, 28.80, 28.23, 27.11, 25.70, 25.01, 24.88, 22.66, 14.62, 14.50, 11.50。

5 实施例 3 化合物 III 的合成及结构确认

将 3g(4.95 mmol) 氟维司群加入 250 mL 圆底烧瓶中, 加入 160 mL 二氯甲烷搅拌溶解, 然后顺次加入 0.0822g(0.66mmol)DMAP、1.87g(5.05mmol)二十二碳烷酸、1.02g(4.98mmol) DCC, 保持室温(例如, $20 \pm 5^\circ\text{C}$)搅拌反应 48 小时后, 中止反应。

10 将反应液参照实施例 2 中后处理方法处理, 得白色固体粉末 1.016g(HPLC 纯度 92.634%)(C18 柱, 流动相 75% THF 水溶液, 流速 1.0 mL/min, 检测波长 220nm), 即化合物 III, 摩尔收率 22.1%。

IR(cm⁻¹): 3607, 3424, 2919, 2851, 1754, 1495, 1471, 1199, 1153, 1141, 1112, 1081, 985, 719。

15 ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.28 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 3.74 (t, 1 H, J=8 Hz), 2.91~1.05 (t, 79 H), 0.89 (t, 3 H), 0.77 (s, 3 H)。

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 172.64, 148.53, 137.13, 126.91, 122.37, 118.64, 81.93, 52.83, 51.11, 46.48, 43.34, 41.68, 38.24, 36.89, 20 34.50, 33.15, 31.94, 30.56, 29.94, 29.86, 29.71, 29.67, 29.63, 29.62, 29.51, 29.48, 29.37, 29.35, 29.27, 29.17, 29.13, 28.81, 28.23, 27.12, 25.70, 25.01, 24.88, 23.16, 22.66, 14.50, 14.01, 11.50。

实施例 4 化合物 IV 的合成及结构确认

25 将 3g(4.95mmol) 氟维司群加入 250mL 圆底烧瓶中, 加入 160mL 二氯甲烷搅拌溶解, 然后顺次加入 0.0822g(0.66mmol)DMAP、1.44g(5.05mmol)异硬脂酸、1.02g(4.98mmol)DCC, 保持室温(例如, $20 \pm 5^\circ\text{C}$)搅拌反应 48 小时后, 中止反应。

将反应液参照实施例 2 中后处理方法处理, 得为无色胶状物 30 1.0028g(HPLC 测定纯度为 99.312%)(方法参照实施例 3), 即化合物 IV, 摩尔收率 23.2%。

IR(cm⁻¹): 3396, 2928, 2866, 1748, 1494, 1466, 1364, 1198, 1149, 1121, 1058, 1017, 984, 720。

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.28 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.74 (t, 1 H, $J=8$ Hz), 2.35-1.03 (t, 71 H), 1.09-0.94 (t, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.77 (s, 3 H)。

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 171.15, 148.60, 137.03, 126.88, 122.45, 118.72, 81.94, 53.34, 53.04, 52.82, 51.39, 50.96, 48.46, 48.39, 48.32, 46.48, 43.33, 41.68, 38.21, 37.92, 37.86, 37.79, 36.89, 34.50, 33.16, 32.37, 32.05, 31.11, 30.56, 30.06, 29.96, 29.87, 29.69, 29.55, 29.50, 29.37, 29.32, 29.18, 28.81, 28.26, 27.11, 26.09, 25.65, 24.81, 22.66, 21.21, 19.40, 14.61, 14.50, 11.51。

10

实施例 5 化合物 V 的合成及结构确认

将 0.36g(0.6 mmol) 氟维司群加入 50mL 圆底烧瓶中, 加入 25 mL 二氯甲烷搅拌溶解, 然后顺次加入 9.93mg(0.08mmol)DMAP、0.113g(0.61mmol)十一碳烯酸、0.13g(0.64 mmol)DCC, 保持室温(例如, 20 \pm 5 $^\circ\text{C}$)搅拌反应 48 小时, 终止反应。

将反应液参照实施例 2 中后处理方法处理, 得为淡黄色油状物, 采用 3 次硅胶柱层析法和 1 次中性氧化铝进一步纯化, 蒸干后得淡黄色油状物 0.1g(HPLC 纯度为 96.010%)(方法参照实施例 3), 即化合物 V, 收率 21.5%。

IR(KBr, cm^{-1}): 3387, 2927, 2855, 1736, 1652, 1494, 1461, 1356, 1312, 1198, 1154, 1121, 1059, 1016, 983, 721。

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.27 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.43 (t, 2 H), 5.99 (t, 1 H), 3.74 (t, 1 H, $J=8$ Hz), 3.2-1.1 (t, 51 H), 0.89 (t, 3 H, $J=7$ Hz), 0.77 (s, 3 H)。

^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 170.90, 165.38, 151.71, 148.55, 137.10, 135.55, 126.91, 122.44, 120.94, 120.12, 118.79, 81.93, 52.77, 51.04, 46.50, 43.35, 41.71, 38.27, 36.91, 34.51, 33.18, 31.85, 30.56, 29.94, 29.87, 29.70, 29.62, 29.51, 29.36, 29.34, 29.19, 29.16, 29.09, 28.96, 28.81, 28.23, 27.13, 25.70, 24.88, 22.66, 14.50, 13.50, 11.10。

实施例 6 化合物 VI 的合成及结构确认

将 0.36 g(0.6mmol) 氟维司群加入 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 25 mL 二氯甲烷搅拌溶解, 然后顺次加入 9.93 mg(0.08mmol)DMAP、0.185g(0.61mmol)二十碳五烯酸、0.13g(0.64mmol) DCC, 保持室温(例如,

30

20 ± 5 °C) 搅拌反应 48 小时后, 中止反应。

将反应液按照实施例 2 中后处理方法处理, 得淡黄色油状物 0.31mg(HPLC 纯度 99.195%, 方法参照实施例 3), 即化合物 VI, 收率 58%。

IR(cm-1): 3396, 3012, 2927, 2855, 1756, 1609, 1494, 1456, 1312, 1198, 1137, 1058, 1018, 985, 719。

¹HNMR(500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.28 (t, 1 H), 6.84 (t, 1 H, J=7.5 Hz), 6.77 (d, 1 H), 5.43~5.32 (t, 10 H), 3.74 (t, 1 H, J=8 Hz), 2.87~1.18 (t, 55 H), 0.97 (t, 3 H, J=7.5 Hz), 0.77 (s, 3 H)。

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 172.38, 137.19, 132.05, 129.07, 128.84, 128.59, 128.29, 128.22, 128.10, 127.89, 127.03, 126.94, 122.34, 118.62, 81.94, 52.76, 51.05, 46.48, 43.34, 41.67, 38.23, 36.89, 34.50, 33.78, 33.15, 30.56, 29.95, 29.86, 29.68, 29.65, 29.50, 29.36, 29.18, 28.82, 28.24, 27.12, 26.56, 25.70, 25.66, 25.65, 25.56, 24.82, 22.66, 20.85, 14.50, 13.50, 11.50。

15

实施例 7 化合物 VII 的合成及结构确认

将 0.36g(0.6 mmol) 氟维司群加入 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 25 mL 二氯甲烷搅拌溶解, 然后顺次加入 9.93mg(0.08mmol)DMAP、0.2g(0.61mmol) 二十二碳六烯酸、0.13g(0.64 mmol) DCC, 保持室温(例如, 20 ± 5 °C) 搅拌反应 48 小时, 中止反应。

将反应液按照实施例 2 中后处理方法处理, 得淡黄色油状物 0.1165g(HPLC 纯度 99.051%, 方法参照实施例 3), 即化合物 VII, 收率 21.1%。

IR(cm-1): 3396, 3013, 2927, 2855, 1756, 1609, 1494, 1456, 1358, 1198, 1138, 1059, 1018, 984, 719。

¹HNMR(500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.27 (t, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.77 (t, 1 H), 5.4~5.3 (t, 12 H), 3.74 (t, J=8 Hz, 1 H), 2.8~1.1 (t, 55 H), 0.97 (t, 3 H), 0.77 (s, 3 H)。

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 171.88, 148.47, 137.22, 132.05, 129.62, 128.58, 128.33, 128.29, 128.26, 128.11, 128.09, 128.04, 127.89, 127.64, 127.03, 126.93, 122.35, 118.62, 81.94, 52.76, 51.05, 46.48, 43.34, 41.67, 38.23, 36.89, 34.50, 34.34, 33.14, 30.56, 29.94, 29.85, 29.68, 29.65, 29.50, 29.36, 29.18, 28.82, 28.24, 27.12, 25.70, 25.66, 25.64, 25.55, 22.85, 22.66, 22.58, 20.57, 14.30, 14.10, 11.50。

30

实施例 8 化合物VIII的合成和结构确认

1) 反应处理

将 0.31 g(0.4 mmol) 化合物 V(实施例 5 中合成的)、4 mL (40 mmol) 乙酸酐、0.2 g(1.6 mmol)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)依次加入 50mL 圆底烧瓶中，加入 30 mL 四氢呋喃溶液，回流反应 48 小时，终止反应。

2) 后处理

将反应体系冷却后，先水洗至中性，分液，有机层旋干，硅胶柱层析纯化(洗脱剂：正己烷-乙酸乙酯(40:1/10:1/5:1，体积比))进行梯度洗脱，洗脱液蒸干后得乳白色胶状液体，即化合物VIII。

IR(cm⁻¹): 3449, 2927, 2855, 1736, 1651, 1494, 1461, 1373, 1360, 1311, 1245, 1198, 1154, 1121, 1045, 1027, 983, 896, 822, 720。

¹HNMR(500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.27 (t, 1 H), 7.15(t, 1 H), 6.87(t, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.40 (t, 1 H), 6.00 (d, 1 H), 5.63 (t, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 2.7~1.1 (t, 52 H), 2.05 (t, 3 H), 0.89 (t, 3 H), 0.82 (s, 3 H)。

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 170.90, 165.36, 151.72, 148.56, 137.07, 136.97, 126.92, 122.43, 122.32, 120.92, 118.73, 82.76, 52.71, 50.98, 46.26, 42.94, 41.40, 38.20, 38.12, 37.06, 34.50, 33.17, 32.50, 32.41, 31.84, 29.85, 29.67, 29.55, 29.49, 29.35, 29.32, 29.18, 29.15, 28.79, 28.16, 26.96, 25.64, 22.78, 22.65, 21.17, 14.63, 12.02。

实施例 9 化合物IX的合成和结构确认

将 0.3g(0.35mmol) 化合物 IV (实施例 4 中合成的)、3.5 mL (35mmol) 乙酸酐、0.18 g(1.44 mmol)4-二甲氨基吡啶(DMAP) 依次加入 50mL 圆底烧瓶中，加入 30mL 四氢呋喃。回流反应 48 小时，终止反应。

将反应液按照实施例 8 中后处理方法处理，得乳白色胶状液体，即化合物IX。

IR(cm⁻¹): 3311, 2927, 2854, 1736, 1665, 1494, 1460, 1365, 1245, 1200, 1045, 1027, 984, 803, 720。

¹HNMR(500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.27 (t, 1 H), 6.82 (t, 1 H), 6.76 (t, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 2.77~1.08 (t, 49 H), 2.05 (t, 3H), 0.81~0.95 (t, 27 H)。

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 174.36, 171.23, 148.55, 136.95,

126.90, 122.45, 122.39, 118.74, 118.71, 82.76, 53.11, 53.03, 52.81, 51.39, 48.45, 48.31, 46.25, 42.94, 41.40, 38.07, 37.78, 37.05, 34.50, 33.16, 32.36, 32.05, 31.93, 31.44, 30.19, 30.05, 30.03, 29.88, 29.67, 29.55, 29.49, 29.35, 29.30, 29.17, 28.80, 28.19, 27.52, 26.99, 25.66, 22.69, 21.17, 20.35, 19.93, 5 14.63, 12.02。

实施例 10 化合物 X 的合成和结构确认

将 0.3g(0.35mmol) 化合物 V (实施例 5 中合成的)、3.5 mL (35mmol) 丁酸酐、0.18 g(1.44 mmol)4-二甲氨基吡啶(DMAP) 依次加入 50mL 圆底烧
10 瓶中, 加入 30mL 四氢呋喃。回流反应 48 小时, 终止反应。

将反应液按照实施例 8 中后处理方法处理, 得乳白色胶状液体, 即化合物 X。

IR(cm-1): 3441, 2927, 2855, 1734, 1651, 1494, 1460, 1197, 1154, 1120, 1092, 1019, 983, 803, 720。

15 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.27 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.88 (t, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.40 (t, 1 H), 6.00 (d, 1 H), 5.63 (t, 1 H), 4.70 (t, 1 H), 2.7~1.0 (t, 56 H), 0.96 (t, 3 H), 0.88 (t, 3H), 0.82 (t, 3H)。

^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 173.79, 165.38, 151.73, 148.57, 137.02, 136.99, 126.93, 122.45, 122.39, 120.60, 118.67, 82.45, 52.73, 20 50.99, 46.28, 43.02, 41.42, 38.21, 38.14, 37.10, 36.52, 36.28, 34.51, 33.19, 32.51, 32.43, 31.85, 29.86, 29.68, 29.56, 29.50, 29.36, 29.33, 29.19, 29.17, 28.81, 28.18, 27.58, 26.99, 25.65, 22.82, 22.66, 18.69, 14.50, 12.02, 12.00。

25 实施例 11 化合物 XI 的合成和结构确认

将 0.69g(0.89mmol)化合物 IV (实施例 4 中合成的)、14.5mL (89mmol) 丁酸酐、0.44g(3.52mmol)4-二甲氨基吡啶(DMAP)依次加入 50mL 圆底烧瓶中, 加入 69mL 四氢呋喃溶液, 回流反应 48 小时, 终止反应。

将反应体系冷却后, 先水洗至中性, 分液, 有机层旋干, 硅胶柱层析
30 纯化(洗脱剂: 正己烷-乙酸乙酯(40:1/10:1/5:1, 体积比))进行梯度洗脱, 洗脱液蒸干后得粗品, 粗品采用多次超声水洗产品的方法, 水洗时产品以胶状物的形式附着于瓶壁, 洗完水相直接倒出, 反复洗至产品再无丁酸臭味为止, 最后以乙醇快速淋洗, 在减压烘箱中去除溶剂, 得乳白色胶状液体,

即化合物 XI。

IR(cm-1): 3448, 2390, 2857, 1750, 1734, 1609, 1494, 1465, 1364, 1198, 1150, 1121, 1094, 1048, 1019, 984, 905, 803, 732。

¹HNMR(500 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.27 (t, 1 H), 6.82 (t, 1 H),
5 6.76 (s, 1 H), 4.71 (t, 1 H), 1.09~2.77 (t, 53 H), 0.81~1.08 (t, 30 H)。

¹³CNMR(125 MHz, CDCl₃, ppm): δ 174.36, 173.78, 148.54, 136.95,
126.90, 122.45, 122.39, 118.73, 118.71, 82.45, 53.33, 53.03, 52.82,
51.39, 48.45, 48.31, 46.27, 43.00, 41.41, 38.08, 37.76, 37.09, 36.52,
34.50, 33.17, 32.36, 32.05, 31.10, 31.07, 30.05, 30.03, 30.01, 29.88,
10 29.68, 29.59, 29.55, 29.50, 29.35, 29.31, 29.21, 29.17, 28.81, 28.20,
27.57, 27.01, 25.67, 22.58, 22.40, 19.93, 18.59, 14.64, 13.69, 12.06。

理化性质实施例

实施例 12 氟维司群及其酯衍生物在不同溶剂中的溶解度实验

15 分别精密称取氟维司群和氟维司群的酯类衍生物适量, 按照中国药典 2010 年版二部凡例中规定, 考察比较两者在不同油和溶剂中的溶解度 (mg/mL), 结果如表 1 所示:

表 1. 氟维司群及其酯类化合物在不同油和溶剂中的溶解度

溶剂	蓖麻油	大豆油	中链油	PEG400	丙二醇
化合物 II	>100.2	>100	>10	2.9	10.2
化合物 V	ND	122	ND	ND	12.2
化合物 I	ND	255	ND	ND	2.9
化合物 III	ND	11	ND	ND	0.4
化合物 IV	ND	28	ND	ND	7.1
氟维司群	20*	5	ND	6.9	10.2

其中, *指文献值。

20 可见化合物 II 在亲脂性溶剂蓖麻油、大豆油、中链油等中溶解度较氟维司群有明显的增加, 而丙二醇中几乎没变化, 在亲水性溶剂 PEG400 中明显变小; 同时化合物 I、III、IV 等衍生物在亲脂性的大豆油中溶解度明显大于氟维司群。

药效实施例

实施例 13 氟维司群及化合物 II、X 对人乳腺癌 MCF-7 裸鼠异种移植瘤的生长抑制作用

5 试验药物：氟维司群及化合物 II、X 均为分散于油中灭菌后制备成油剂形式。

实验动物及分组、来源、种系、品系：BALB/c 雌性裸小鼠，由中国军事医学科学院实验动物研究中心提供(实验动物生产许可证：SCXK(军)2007-004)，日龄：35~40 天；体重：18~24g。分为阴性对照组、阳性对照组(氟维司群油剂)、药物治疗组(化合物 II、X 油剂)，每组 5 只。

10 给药方法、剂量及时间：阴性对照组为空白溶剂(油)，单次皮下注射 0.2mL/20g；阳性对照组(氟维司群油剂)，单次皮下注射，剂量 100mg/kg；药物治疗组(化合物 II、X)，单次皮下注射，剂量均 100mg/kg。

15 模型的建立及肿瘤测量方法：取对数生长期的人乳腺癌 MCF-7 细胞株，在无菌条件下后制备成 5×10^8 /mL 细胞悬液，以 0.1mL 接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。裸小鼠移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径，待肿瘤生长至 $100 \sim 300 \text{mm}^3$ 后将动物随机分组。头颈部皮下注射给药体积为 0.2mL/20g。给药 28 天后，小鼠处死，手术剥取瘤块称重。计算抑瘤率(抑瘤率=(1-实验组瘤重/对照组瘤重)×100%)。结果如表 2 所示：

20 表 2 氟维斯群及酯类衍生物对人乳腺癌 MCF-7 裸鼠异种移植肿瘤生长的抑制作用($X \pm SD$)

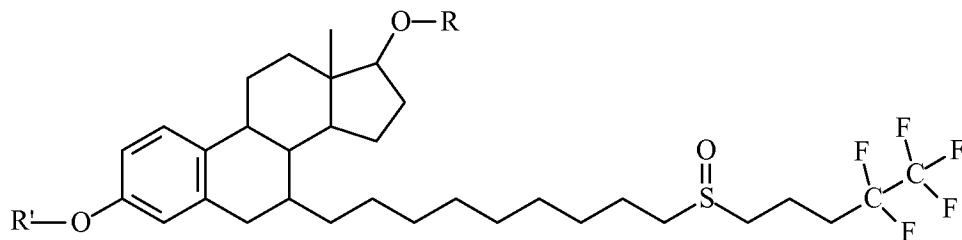
组别	剂量 (mg/kg)	起始体重(g)	起始动物数	终末体重(g)	终末动物数	瘤重(g)	抑瘤率 (%)
阴性对照组	—	18.800±0.748	5	21.200±0.748	5	1.180±0.795	—
氟维司群油剂	100	18.400±0.490	5	15.800±1.166**	5	0.392±0.443	66.78
化合物 II 油剂	100	18.400±0.800	5	15.200±0.748**	5	0.426±0.306	64.90
化合物 X 油剂	100	18.800±0.748	5	15.600±1.020**	5	0.402±0.711	65.93

与空白对照组比较，* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ 。

结果表明氟维司群及其酯类衍生物 II、X 均有抗乳腺癌作用。

权利要求

1. 一种如下式 A 所示的化合物，



5

式 A

其中：

取代基 R' 选自 H、碳原子个数为 2 至 4 的烷酰基和烯酰基，

取代基 R 选自 H、碳原子个数为 2 至 22 的烷酰基和烯酰基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

10 取代基 R' 为 H，且取代基 R 选自碳原子个数为 11 至 22 的烷酰基和烯酰基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，

所述取代基 R 选自碳原子个数为 11 至 22 的烷酰基，优选为十一烷酰基、十六烷酰基、二十二烷酰基或 2-[(3', 3')-二甲基-1'-甲基]丁基-5-

15 甲基-(7, 7)-二甲基-辛烷酰基。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于，

所述取代基 R 选自含有 1 至 6 个碳碳双键、碳原子个数为 11 至 22 的烯酰基，其中所述碳碳双键既可以分布在主链上，也可以分布在支链上。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，

20 所述取代基 R 选自十一碳-2-烯酰基、二十碳-(5, 8, 11, 14, 17)-五烯酰基和二十二碳-(4, 7, 10, 13, 16, 19)-六烯酰基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

取代基 R' 选自碳原子个数为 2 至 4 的烷酰基时，为乙酰基或丁酰基。

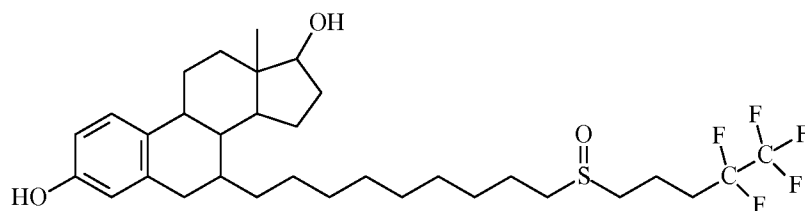
7. 根据权利要求 1 或 6 所述的化合物，其特征在于，

25 所述取代基 R 选自碳原子个数为 11 至 22 的烷酰基和烯酰基，优选为 2-[(3', 3')-二甲基-1'-甲基]丁基-5-甲基-(7, 7)-二甲基-辛烷酰基或十一碳-2-烯酰基。

8. 制备根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物的方法，其特征在于，

所述方法包括以下步骤:

a) 对式 B 的化合物进行 C-17 位上-OH 的酰基化: 将式 B 的化合物与碱性试剂、有机酸、催化剂在溶剂中在室温下搅拌, 形成反应混合物, 反应制得式 A 的化合物 C-17 位上的酰基化粗产物;



式 B

b) 将步骤 a) 所得粗产物进行纯化, 除去副产物 N,N-二环基脲, 制得式 A 的化合物 C-17 位上的酰基化纯化产品;

当根据化合物中的所述取代基 R' 不为 H 时, 所述方法还包括

10 步骤 c) 将步骤 b) 所制得的 C-17 位上的酰基化纯化产品进行 C-3 位上的酰基化: 将步骤 b) 所制得的 C-17 位上的酰基化纯化产品与碱性试剂、有机酸、催化剂在溶剂中在室温下搅拌, 反应制得式 A 的化合物 C-17 和 C-3 位上的酰基化粗产物;

d) 将步骤 c) 所得粗产物进行纯化, 制得式 A 的化合物的纯化产品。

15 9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其特征在于, 在步骤 a) 中, 所述碱性试剂选自吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、4-乙基吡啶、5-乙基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2-二甲氨基吡啶、4-二甲氨基吡啶, 优选选自 4-二甲氨基吡啶; 所述溶剂选自一氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷; 所述催化剂为脱水剂, 优选为 N, N-二环己基碳二亚胺; 所述有机酸为碳原子个数为 2 至 22 的烷基酸或烯酸; 在步骤 b) 中, 所述纯化包括将步骤 a) 所制得的粗产物溶解在四氢呋喃或乙酸乙酯中, 然后利用正己烷或正己烷-乙酸乙酯的混和溶剂对其进行沉降、利用硅胶层析柱和/或中性氧化铝吸附法进行分离纯化; 在步骤 c) 中, 所述碱性试剂

20 选自吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-乙基吡啶、3-乙基吡啶、4-乙基吡啶、5-乙基吡啶、2-甲基-5-乙基吡啶、2-二甲氨基吡啶、4-二甲氨基吡啶, 优选选自 4-二甲氨基吡啶; 所述溶剂选自四氢呋喃、乙酸乙酯, 优选为四氢呋喃; 所述催化剂为脱水剂, 优选为 N, N-二环己基碳二亚胺; 所述有机酸为碳原子个数为 2 至 4 的烷基酸或烯酸; 在步骤 d) 中, 所述纯化是利用硅胶柱层析法和乙醇淋洗法进行的, 其中, 在所述硅

25

胶柱层析法中利用正己烷-乙酸乙酯混合溶剂进行梯度洗脱,正己烷与乙酸乙酯的体积比为 50:1~1:1,优选采用 40:1/10:1/5:1 梯度洗脱。

10. 一种包括根据权利要求 1-7 中任一项所述的式 A 化合物的组合物,其特征在于,所述组合物的为油剂、脂肪剂或微球剂。

5 11. 一种包括根据权利要求 1-7 中任一项所述的式 A 化合物或根据权利要求 10 所述组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途;所述药物优选用于抑制带有雌激素受体的癌细胞,特别优选用于抑制乳腺癌细胞。

12. 一种用于治疗癌症的方法,其特征在于,所述方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的如权利要求 1 至 7 中任一项所述的式 A 化合物;
10 所述方法优选用于抑制带有雌激素受体的癌细胞,特别优选抑制乳腺癌细胞的方法;

优选地,所述式 A 化合物通过注射给药。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07J 1/+, C07J 75/+, A61K 31/565

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data bases: WPI, EPODOC, CNABS, CNKI, REG, CAPLUS

Search terms: steroidal, estra, glycol, acylation, pentafluoro-pentyl sulfinyl, fulvestrant, faslodex, pentafluoropentyl, sulfinyl, sulphanyl, nonyl, esterification, oestrane, estrange, derivative, structure search according to formula A

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1690073 A (JIANGSU HANSO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 November 2005 (02.11.2005), see the whole document, particularly description, pages 1 and 3, and embodiments 1-2	1, 10-12
A		2-9
X	DE 4218743 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN), 09 December 1993 (09.12.1993), see the whole document, particularly description, page 12, compound 39	1, 6
A		2-5, 7-12
X	FERGUSON, J.R., et al. Putative metabolites of fulvestrant, an estrogen receptor downregulator. Improved glucuronidation using trichloroacetimidates. JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, Perkin Transactions 1. 2001, number 22, pages 3037-3041	1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
14 January 2014 (14.01.2014)

Date of mailing of the international search report
23 January 2014 (23.01.2014)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
FU, Wei
Telephone No.: (86-10) **62086340**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074363

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 relates to a method of treatment of the human and animal body (PCT Rule 39.1(iv)), a search on the stated effect of the compound is made.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074363**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG TING, Study on the Synthetic Technique of Pure Antiestrogen Agent Fulvestrant, SCIENCE-ENGINEERING (A), CHINA MASTER'S THESES FULL-TEXT DATABASE, 15 January 2009, pages B016-124	1, 10-12
A	CN 102600073 A (LIPONT PHARMACEUTICALS INC.), 25 July 2012 (25.07.2012), see the whole document, and particularly claim 1	1-12
A	US 4659516 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC), 21 April 1987 (21.04.1987), see the whole document, and particularly claim 1	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/074363

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1690073 A	02.11.2005	WO 2005105823 A1	10.11.2005
		CN 100395259 C	18.06.2008
DE 4218743 A1	09.12.1993	None	
CN 102600073 A	25.07.2012	None	
US 4659516 A	21.04.1987	EP0138504 A	24.04.1985
		JPS 6097995 A	31.05.1985
		EP0138504 B	20.07.1988
		DE 3472792 G	25.08.1988
		JPH 0216759 B	18.04.1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07J 1/00 (2006.01) i

C07J 75/00 (2006.01) i

A61K 31/565 (2006.01) i

<p>A. 主题的分类</p> <p style="text-align: center;">参见附加页</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p style="text-align: center;">IPC: C07J 1/+, C07J 75/+, A61K 31/565</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>数据库: WPI, EPODOC, CNABS, CNKI, REG, CAPLUS 检索词: 氟维司群, 甾体, 雌甾, 二醇, 酯化, 酰化, 衍生物, 五氟戊亚磺酰基, fulvestrant, faslodex, pentafluoropentyl, sulfinyl, sulphinyl, nonyl, esterification, oestrane, estrange, derivative, 根据式 A 进行的结构式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 70%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 20%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN1690073 A (江苏豪森药业股份有限公司) 02.11 月 2005 (02.11.2005) 参见全文, 特别是说明书第 1, 3 页, 实施例 1-2</td> <td>1, 10-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>DE4218743 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN) 09.12 月 1993 (09.12.1993) 参见全文, 特别是说明书第 12 页, 化合物 39</td> <td>1, 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>2-5, 7-12</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>FERGUSON John R., et al. Putative metabolites of fulvestrant, an estrogen receptor downregulator. Improved glucuronidation using trichloroacetimidates. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2001 年, 第 22 期, 第 3037-3041 页</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN1690073 A (江苏豪森药业股份有限公司) 02.11 月 2005 (02.11.2005) 参见全文, 特别是说明书第 1, 3 页, 实施例 1-2	1, 10-12	A		2-9	X	DE4218743 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN) 09.12 月 1993 (09.12.1993) 参见全文, 特别是说明书第 12 页, 化合物 39	1, 6	A		2-5, 7-12	X	FERGUSON John R., et al. Putative metabolites of fulvestrant, an estrogen receptor downregulator. Improved glucuronidation using trichloroacetimidates. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2001 年, 第 22 期, 第 3037-3041 页	1
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN1690073 A (江苏豪森药业股份有限公司) 02.11 月 2005 (02.11.2005) 参见全文, 特别是说明书第 1, 3 页, 实施例 1-2	1, 10-12																		
A		2-9																		
X	DE4218743 A1 (SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN) 09.12 月 1993 (09.12.1993) 参见全文, 特别是说明书第 12 页, 化合物 39	1, 6																		
A		2-5, 7-12																		
X	FERGUSON John R., et al. Putative metabolites of fulvestrant, an estrogen receptor downregulator. Improved glucuronidation using trichloroacetimidates. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2001 年, 第 22 期, 第 3037-3041 页	1																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “&” 同族专利的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期 14.01 月 2014 (14.01.2014)</p>		<p>国际检索报告邮寄日期 23.1 月 2014 (23.01.2014)</p>																		
<p>ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451</p>		<p>受权官员 付伟 电话号码: (86-10) 62086340</p>																		

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	王婷. 抗雌激素类乳腺癌治疗药物氟维司群及其衍生物的合成及工艺研究. 中国优秀硕士学位论文全文数据库工程科技 I 辑. 2009 年 11 月 15 日, 第 B016-124 页	1, 10-12
A	CN102600073 A (加拿大力邦制药有限公司) 25.07 月 2012 (25.07.2012) 参见全文, 特别是权利要求 1	1-12
A	US4659516 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 21.04 月 1987 (21.04.1987) 参见全文, 特别是权利要求 1	1-12

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

尽管权利要求12涉及对人体或动物体实施的治疗方法（细则39.1(iv)PCT），仍基于所述化合物所声称的效果进行了检索。

2. 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/074363

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1690073A	02.11.2005	WO2005105823A1	10.11.2005
		CN100395259C	61.80. 2008
DE4218743A1	09.12.1993	无	
CN102600073A	25.07.2012	无	
US4659516A	21.04.1987	EP0138504A	24.04.1985
		JPS6097995A	31.05.1985
		EP0138504B	20.07.1988
		DE3472792G	25.08.1988
		JPH0216759B	18.04.1990

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07J 1/00 (2006.01) i

C07J 75/00 (2006.01) i

A61K 31/565 (2006.01) i