



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1646473 B

(45) 授权公告日 2010.10.13

(21) 申请号 03808650.6

C07C 49/105 (2006.01)

(22) 申请日 2003.03.27

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

W0 0130335 A2, 2001.05.03, 全文.

10/124,642 2002.04.17 US

Ruby John Anto et al. Anti-tumour
and free radical scavenging activity

(85) PCT申请进入国家阶段日

of synthetic curcuminoids. International
journal of pharmaceutics 131 卷 1

2004.10.18

期. 1996, 1-7 页, 特别是第 2 页 Fig. 1.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2003/009350 2003.03.27

U. Pedersen et al. Synthesis of Naturally
Occurring Curcuminoids and Related Compounds.

(87) PCT 申请的公布数据

W02003/088927 EN 2003.10.30

Liebigs Ann. Chem. 8 期. 1985, 1557-1569, 特
别是 1558 页 scheme 1 和表 1.

(73) 专利权人 北卡罗来纳查佩尔山大学

地址 美国北卡罗来纳州

Ifat Parbeen et al. Labelled Compounds
of Interest as Antitumour J. Labelled
Cpd. Radiopharm 43 卷 a 期. 2000, 883-889 页.

专利权人 罗切斯特大学医学中心

安德罗科学公司

审查员 于海江

(72) 发明人 K·-H·李 J·伊施达 H·奥特苏

H·-K·王 H·伊托卡瓦 C·常

C·C·Y·施

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张元忠 王景朝

(51) Int. Cl.

C07C 69/76 (2006.01)

权利要求书 6 页 说明书 14 页 附图 6 页

(54) 发明名称

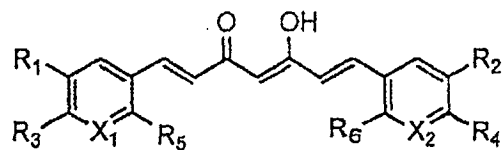
新的姜黄素类似物和其用途

(57) 摘要

本发明涉及能够充当雄性激素受体拮抗剂的化合物、包含这些化合物的药物制剂以及它们的使用方法。这些用途包括, 但是不局限于, 作为抗癌药, 特别是用于治疗癌症例如结肠癌、皮肤癌和前列腺癌以及在被与雄性激素有关的痛苦所折磨的患者中诱导雄性激素受体拮抗剂活性。与雄性激素有关的痛苦的例子包括, 但是不局限于, 秃发、多毛症、行为异常、粉刺和不受禁止的精子发生其中抑制精子发生是所需的。

1. 一种式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：

(I)



其中：

R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基；

R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-OR_7C(O)R_8$ ，其中 R_7 是 C1-C4-亚烷基以及 R_8 是烷氧基；

或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基；

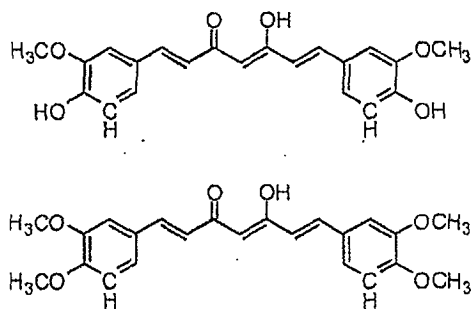
或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基；

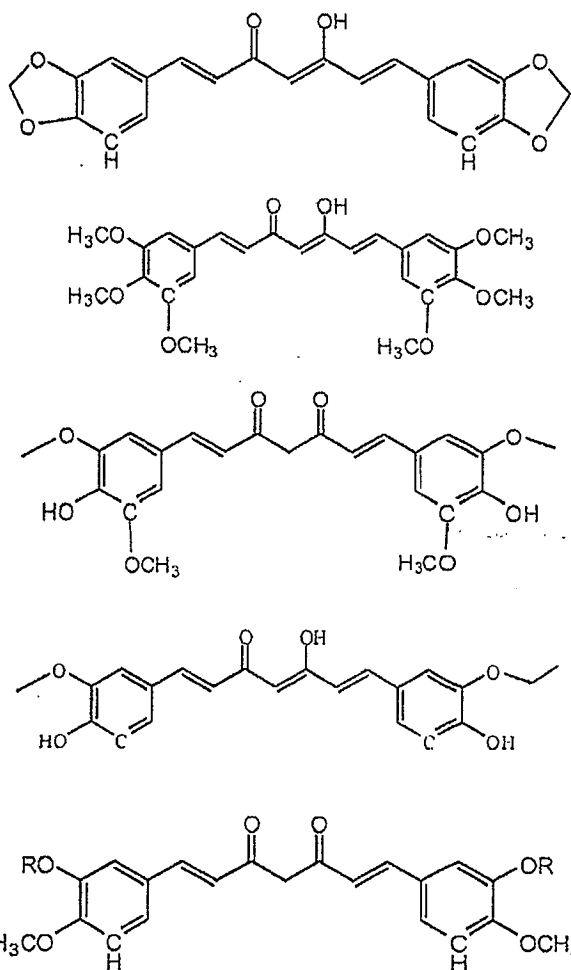
R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基；

X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C；以及

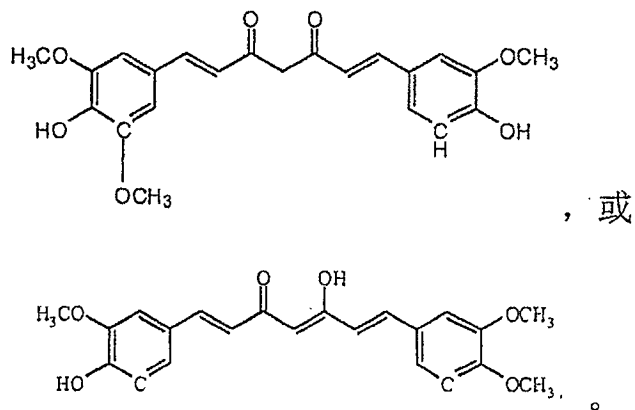
X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C，

条件是所述化合物不是

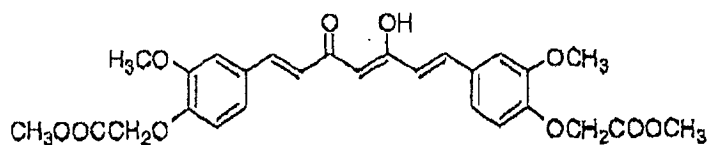




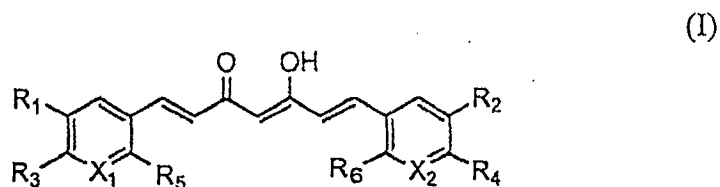
其中 $R = C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_4H_9$, 或 $n-C_5H_{11}$



2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 每个独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二甲氨基。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 和 R_3 一起是亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 和 R_4 一起是亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_5 和 R_6 每个独立地选自氢、F 和硝基。
6. 权利要求 1 的化合物或其药理学上可接受的盐, 该化合物具有式:



7. 一种药物制剂,其在一种药学上可接受的载体中含有式 I 的化合物或其药物学上可接受的盐:



其中:

R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基;

R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-OR_7C(O)R_8$, 其中 R_7 是 C1-C4 亚烷基以及 R_8 是烷氧基;

或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基;

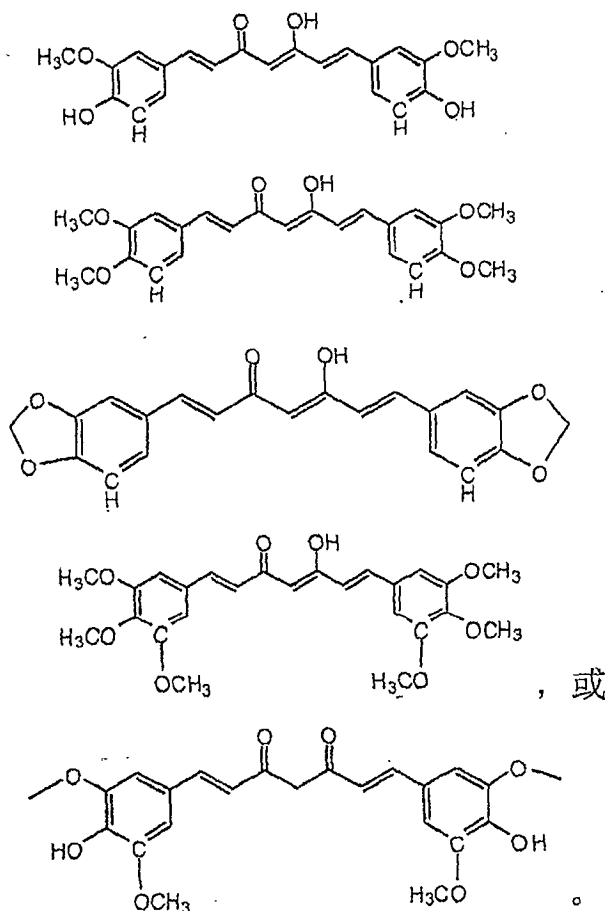
或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基;

R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基;

X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C; 以及

X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C,

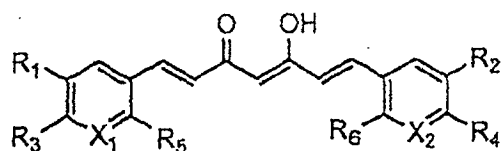
条件是所述化合物不是



8. 权利要求 7 的药物制剂, 其中所述的载体是一种含水载体。

9. 化合物在制备治疗需要的患者的与雄性激素有关的癌症的药物中的用途, 所述化合物为式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:

(I)



其中:

R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基;

R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-OR_7C(O)R_8$, 其中 R_7 是 C1-C4 亚烷基以及 R_8 是烷氧基;

或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基;

或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基;

R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基;

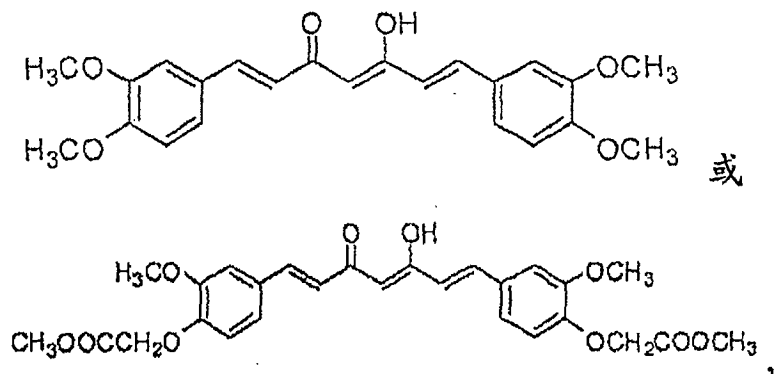
X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C; 以及

X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述的癌症选自皮肤癌、小细胞肺癌、睾丸癌、淋巴瘤、白血病、食道癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、中枢神经系统癌、肝癌和前列腺

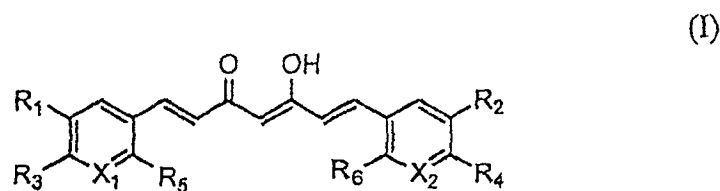
癌。

11. 权利要求 9 的用途,其中所述的癌症是前列腺癌。
12. 权利要求 9 的用途,其中所述的癌症是结肠癌。
13. 权利要求 9 的用途,其中所述的患者受抗雄激素物质停药综合征折磨。
14. 权利要求 9 的用途,其中所述化合物为



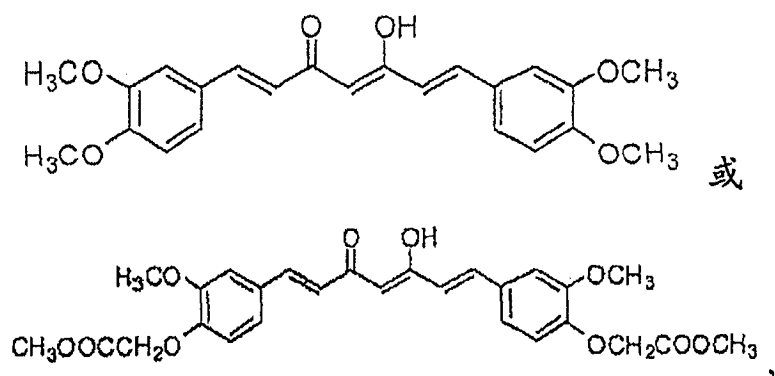
或其药物学上可接受的盐。

15. 一种体外诱导雄性激素受体拮抗剂活性的方法,所述方法包括将细胞与雄性激素受体拮抗剂有效量的以下化合物接触,所述化合物为式 I 的化合物或其药物学上可接受的盐:



其中:

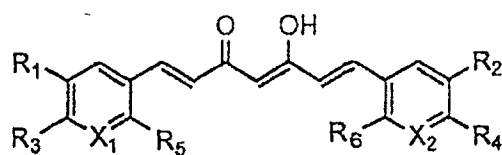
- R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基;
- R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-\text{OR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, 其中 R_7 是 C1-C4 亚烷基以及 R_8 是烷氧基;
- 或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基;
- 或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基;
- R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基;
- X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C; 以及
- X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C。
- 16. 权利要求 15 的方法,其中所述的细胞是一种癌细胞。
- 17. 权利要求 15 的方法,其中所述化合物为



或其药物学上可接受的盐。

18. 化合物在制备在患有与雄性激素有关的痛苦的患者中诱导雄性激素受体拮抗剂活性的药物中的用途,所述化合物为式 I 的化合物或其药物学上可接受的盐:

(I)



其中:

R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基;

R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-OR_7C(O)R_8$, 其中 R_7 是 C1-C4 亚烷基以及 R_8 是烷氧基;

或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基;

或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基;

R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基;

X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C; 以及

X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述的患者受秃顶折磨。

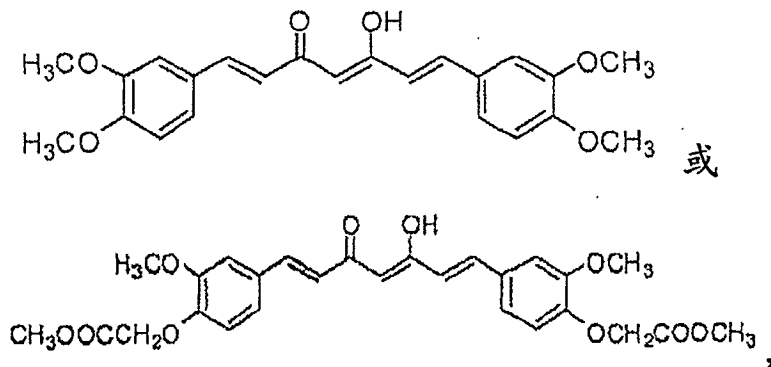
20. 权利要求 18 的用途,其中所述的患者受多毛症折磨。

21. 权利要求 18 的用途,其中所述的患者受行为异常折磨。

22. 权利要求 18 的用途,其中所述的患者受粉刺折磨。

23. 权利要求 18 的用途,其中所述患者是男性患者,所述化合物抑制精子发生。

24. 权利要求 18 的用途,其中所述化合物为



或其药物学上可接受的盐。

新的姜黄素类似物和其用途

[0001] 美国联邦政府资助的声明

[0002] 本发明是在政府基金号 CA-17625 和基金号 CA-55639 资助下作出的。政府在本发明中具有一定的权利。

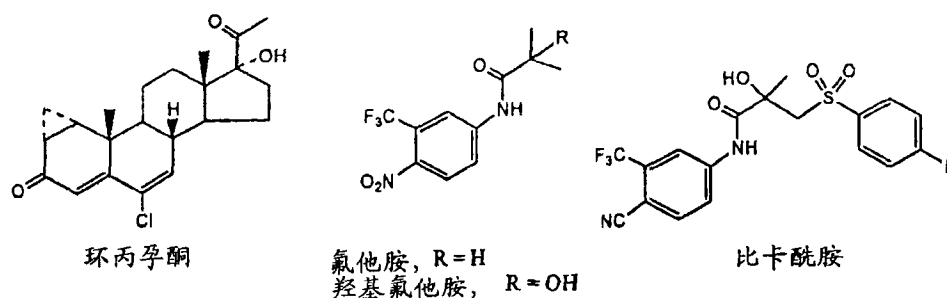
发明领域

[0003] 本发明涉及能够充当雄性激素受体拮抗剂的化合物、包含这些化合物的药物制剂以及它们的使用方法。

[0004] 发明背景

[0005] 雄性激素受体 (AR) 是与配体相关的转录因子大科中的一员, 其中与配体相关的转录因子被称为甾族受体总科。Chang 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 7211-7215 (1988). Beato, M., Cell, 56, 335-344 (1989)。雄性激素和 AR 在正常前列腺和前列腺癌的生长中起重要作用。在美国, 前列腺癌是最常见的男性恶性肿瘤。Landis 等人, Cancer J. Clin., 48, 6-29 (1998)。最近, 抗雄激素物质例如羟基氟他胺 (HF) 与外科手术或医学切除结合在一起被广泛地用来治疗前列腺癌。Crawford 等人, New Engl. J. Med., 321, 419-424 (1989)。几种化合物, 包括环丙孕酮 (cyprosterone)、HF 和比卡酰胺 (如下所示), 已经在临床上用于治疗前列腺癌。

[0006]



[0007] 图 1. 环丙孕酮、羟基氟他胺和比卡酰胺的结构。

[0008] 在欧洲, 合成的甾族抗雄激素环丙孕酮是第一批在临床上使用的抗雄激素物质之一, McLeod, D., G., Cancer, 71, 1046-1049 (1993), 但是它有许多副作用。Neumann 等人, J. Clin. Oncol., 1, 41-65 (1982)。HF 和比卡酰胺两个都是非甾族抗雄激素物质。比卡酰胺是一种更新的非甾族抗雄激素物质, 最初认为它具有单纯的抗雄激素物质活性, 而没有激动剂活性。它具有更长的半衰期 (6 天), 以及与 HF 相比具有更高的与 AR 结合的亲和力。Verhelst 等人, Clin. Endocrinol., 41, 525-530 (1994)。(a) Kelly 等人, J. Urol. (1993), 149, 607-609; (b) ScheR 等人, Prostate Cancer. J. Clin. Oncol., 11, 1566-1572 (1993)。

[0009] 虽然抗雄激素物质激素治疗已经被广泛用来治疗前列腺癌, 但是一些抗雄激素物质可以作为 AR 激动剂, 其可以引起“抗雄激素物质停药综合征”。Miyamoto 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 7379-7384 (1998)。一种普遍接受的假说假定: 雄性激素受体中的变异可以解释为什么 HF, 氟他胺的活性代谢物, 可以激活雄性激素受体目标基因以及刺激前列腺癌的生长。Miyamoto 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 7379-7384 (1998)。可以

用相同的机理来解释“氟他胺停药综合征”，其中患者在服用氟他胺的时候，特异性前列腺抗原 (PSA) 增加，患者在停止治疗后，PSA 减少。的确，在 ARA70 存在下，HF 可以激活雄性激素受体目标基因，例如 PSA 和 MMTV-LTR (表达雄性激素响应元件的报道基因)，第一个被确认的雄性激素受体共活化剂。Yeh 等人, *The Lancet*, 349, 852-853 (1997)。由于这种综合征经常引起雄性激素烧蚀治疗的失败，因此需要开发更好的没有激动剂活性的抗雄激素物质。

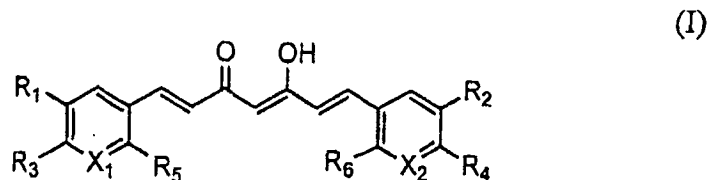
[0010] 在姜黄中，酚二芳基 heptanoid 姜黄素 (1) 是主要的颜料。姜黄素和它的类似物显示出强有力的抗氧化活性、消炎活性，Nurfina 等人, *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 321-328 (1997) 抗肿瘤细胞的细胞毒性，Syu 等人, *JNat. Prod.*, 61, 1531-1534 (1998)，促抗癌活性，Sugiyama 等人, *Biochem. Pharmacol.*, 52, 519-525 (1996)。Ruby 等人, *Cancer Lett.*, 94, 79-83 (1995) 以及抗血管发生活性 (J. L. Arbiser 等人, *Mol. Med.* 4 :376 (1998))。

[0011] 现已报告：在 DMBA 引发的和 TPA 诱导的小鼠皮肤致癌作用上，两个环状的二芳基 heptanoid, 13- 杨梅联苯环庚醇 (oxomyricanol) 和杨梅联苯环庚酮 (myricanone)，表现出强有力的促抗癌作用。Ishida 等人, *Cancer Lett.*, 159, 135-140 (2000)。在目前的研究中，已经制备了一些新的姜黄素类似物，并且在雄性激素受体共活化剂 ARA70 存在下，使用两种人前列腺癌细胞系，PC-3 和 DU-145，来评价它们的抗 AR 的拮抗活性。PC-3 细胞是不依赖于雄性激素的肿瘤细胞，其没有表达功能性的 AR。DU-145 细胞是不依赖于雄性激素的肿瘤细胞，其也没有表达功能性的 AR。

[0012] 发明概述

[0013] 根据本发明的实施方案，本发明涉及一种式 I 的化合物：

[0014]



[0015] 其中：

[0016] R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基；

[0017] R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-OR_7C(O)R_8$ ，其中 R_7 是低级亚烷基以及 R_8 是烷氧基；

[0018] 或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基；

[0019] 或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基；

[0020] R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基；

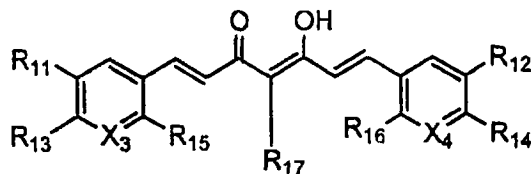
[0021] X_1 是 N，或者 X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C；以及

[0022] X_2 是 N，或者 X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C。

[0023] 根据本发明的另外的实施方案，本发明涉及一种式 II 的化合物：

[0024]

(II)



[0025] 其中：

[0026] R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基；

[0027] R_{13} 和 R_{14} 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $OR_{18}C(O)R_{19}$ ，其中 R_{18} 是低级亚烷基以及 R_{19} 是烷氧基；

[0028] 或者 R_{11} 和 R_{13} 一起是亚烷基二氧基；

[0029] 或者 R_{12} 和 R_{14} 一起是亚烷基二氧基；

[0030] R_{15} 和 R_{16} 彼此独立地选自氢、卤素和硝基；

[0031] R_{17} 是 $-R_{20}C(O)OR_{21}$ ，其中 R_{20} 是亚烷基以及 R_{21} 是氢或烷基；

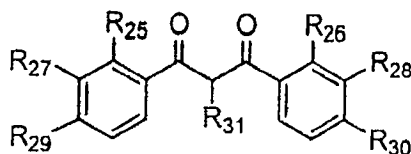
[0032] X_3 是 N，或者 X_3 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C；以及

[0033] X_4 是 N，或者 X_4 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C。

[0034] 根据本发明的另外的实施方案，本发明涉及一种式 III 的化合物：

[0035]

(III)



[0036] 其中：

[0037] R_{25} 和 R_{26} 彼此独立地是氢或低级烷基；

[0038] R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 每个是烷氧基；

[0039] R_{31} 是 H 或低级烷基。

[0040] 根据本发明的其它的实施方案，本发明涉及一种治疗癌症的方法，包括给予需要这种治疗的患者一种治疗有效量的上式的化合物。可以治疗的癌症的例子包括，但是不局限于，皮肤癌、小细胞肺癌、睾丸癌、淋巴瘤、白血病、食道癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、中枢神经系统癌、肝癌和前列腺癌。

[0041] 根据本发明的其它的实施方案，本发明涉及一种诱导雄性激素受体拮抗剂活性的方法，该方法包括将癌细胞与一种雄性激素受体拮抗剂，有效量的上式的化合物接触。

[0042] 根据本发明的其它的实施方案，本发明涉及一种在被雄性激素有关的痛苦所折磨的患者中，诱导雄性激素受体拮抗剂活性的方法。与雄性激素有关的痛苦的例子包括，但是不局限于，秃发、多毛症、行为异常、粉刺和不受禁止的精子发生，其中抑制精子发生是所需的。

[0043] 附图的摘要说明

[0044] 图 1 说明姜黄素类似物 (1-20) 的结构；

[0045] 图 2 说明姜黄素类似物 (21-44) 的结构；

[0046] 图 3A 说明通过羟基氟他胺 (HF) 和选择的化合物抑制 DHT 调节的 MMTV 转录 AR 活

性；

[0047] 图 3B 说明通过羟基氟他胺 (HF) 和选择的化合物抑制 DHT 调节的 MMTV 转录 AR 活性；以及

[0048] 图 3C 说明通过羟基氟他胺 (HF) 和选择的化合物抑制 DHT 调节的 MMTV 转录 AR 活性。

[0049] 发明的详细说明

[0050] 现在,参考在下文中的附图,其在此进一步阐述本发明,将更详细地对本发明进行描述。然而,本发明可以包括不同的形式,并且在此阐述的实施方案不应认为是对本发明的限制。相反,提供这些实施方案,以便彻底和完全的公开本发明,并将本发明的范围完全地传达给本领域熟练技术人员。

[0051] 在本发明说明书中使用的术语仅仅是为了描述具体的实施方案,而不是用于限制本发明。除非上下文清楚地另有说明,在本发明说明书和所附的权利要求中使用的单数形式 "a"、"an" 和 "the" 也包括复数形式。

[0052] 除非另有不同的定义,在此使用的所有技术和科学术语与本领域普通熟练技术人员通常理解的含义相同。在此提及的所有出版物、专利申请、专利及其他参考文献在此将它们全部引入作为参考。

[0053] 在此使用的术语 "烷基" 或 "低级烷基" 是指 C1-C4、C6 或 C8 烷基,其可以是直链的或支链的以及饱和的或不饱和的。

[0054] 在此使用的 "环烷基" 通常是指 C3、C4 或 C5-C6 或 C8 环烷基。

[0055] 在此使用的 "链烯基" 或 "低级链烯基" 同样是指 C1-C4 链烯基,以及在此使用的烷氧基或低级烷氧基同样是指 C1-C4 烷氧基。

[0056] 在此使用的 "烷氧基" 是指直链的或支链的、饱和的或不饱和的氧代-烃链,包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

[0057] 在此使用的术语 "芳基" 是指 C3-C10 环状芳香族基团,例如苯基、萘基等等,以及包括取代的芳基例如甲苯基。

[0058] 在此使用的 "卤素" 是指任何卤素基团,例如氯、氟、溴或碘。

[0059] 在此使用的术语 "羟烷基" 是指 C1-C4 直链的或支链的羟基取代的烷基,即 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 等等。

[0060] 在此使用的术语 "氨基烷基" 是指 C1-C4 直链的或支链的氨基取代的烷基,其中术语 "氨基" 是指基团 $\text{NR}'\text{R}''$, 其中 R' 和 R'' 独立地选自 H 或如上定义的低级烷基,即 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等等。

[0061] 在此使用的术语 "烷氧基" 是指 C1-C4 氧取代的烷基,即 $-\text{OCH}_3$, 在此使用的术语 "芳氧基" 是指 C3-C10 氧取代的环状芳香族基团。

[0062] 术语 "亚烷基二氧基" 是指通式 $-\text{OR}'\text{O}-$ 、 $-\text{OR}'\text{OR}'-$ 或 $-\text{R}'\text{OR}'\text{OR}'-$ 的基团,其中每个 R' 独立地是烷基。

[0063] 在此使用的 "治疗" 或 "治疗中" 是指任何类型的治疗,给予被疾病困扰的患者一种益处,包括患者状况的改善 (例如在一种或多种症状中),延迟疾病的发展,预防或延迟疾病的发作等等。

[0064] 在此使用的 "药学上可接受的" 是指:化合物或组合物适宜给予患者以获得在此

所述的治疗作用,并且从疾病的严重性和治疗的需要角度来考虑,没有过分有害的副作用。

[0065] 在此使用的“抑制”是指潜在的作用被部分或全部除去。

[0066] 在此使用的“雄性激素”是指通常为本领域熟练技术人员所知的性激素,包括,但是不局限于,睾酮、二氢睾酮和雄烯二酮以及在机理上类似于雄性激素的化合物例如雄性激素受体激动剂。“雄性激素”是指一种激素或化合物,或者它们的组合。

[0067] 在此使用的“抗雄激素物质停药综合征”是指一种现象,其特征不在于,在给予抗雄激素物质治疗期间,观察到前列腺特异性抗原(PSA)的血清浓度无变化或增加,抗雄激素物质治疗停止后,观察到 PSA 浓度随后减小。

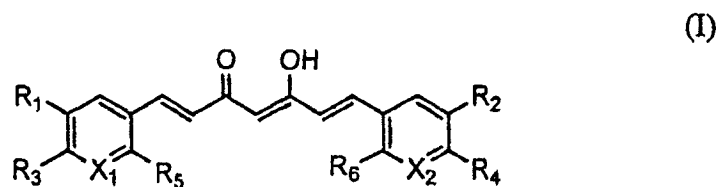
[0068] 在此使用的“雄性激素受体拮抗剂”是指一种化合物,其部分或完全抑制雄性激素受体激动剂的活性。

[0069] 在此使用的“与雄性激素有关的痛苦”是指病症,其中雄性激素或雄性激素的组合在所观察到的病症中起作用。

[0070] 本发明主要涉及人患者的治疗,但是也可以在兽医上用于治疗其它的动物患者(即,哺乳动物,鸟类)。哺乳动物是优先的,而人是特别优先的。

[0071] 通常,本发明的活性化合物包含下列结构:

[0072]



[0073] 其中:

[0074] R_1 和 R_2 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基;

[0075] R_3 和 R_4 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $-OR_7C(O)R_8$, 其中 R_7 是低级亚烷基以及 R_8 是烷氧基;

[0076] 或者 R_1 和 R_3 一起是亚烷基二氧基;

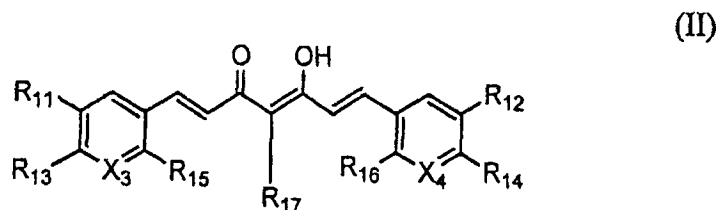
[0077] 或者 R_2 和 R_4 一起是亚烷基二氧基;

[0078] R_5 和 R_6 彼此独立地选自氢、卤素和硝基;

[0079] X_1 是 N, 或者 X_1 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C; 以及

[0080] X_2 是 N, 或者 X_2 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C;

[0081]



[0082] 其中:

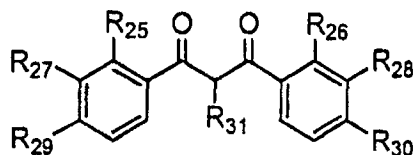
[0083] R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地选自烷氧基、硝基、氨基和二烷基氨基;

[0084] R_{13} 和 R_{14} 彼此独立地选自羟基、烷氧基和 $OR_{18}C(O)R_{19}$, 其中 R_{18} 是低级亚烷基以及 R_{19} 是烷氧基;

[0085] 或者 R_{11} 和 R_{13} 一起是亚烷基二氧基;

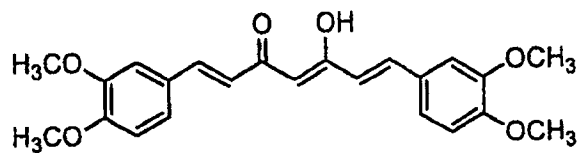
- [0086] 或者 R_{12} 和 R_{14} 一起是亚烷基二氧基；
 [0087] R_{15} 和 R_{16} 彼此独立地选自氢、卤素和硝基；
 [0088] R_{17} 是 $-R_{20}C(O)OR_{21}$ ，其中 R_{20} 是亚烷基以及 R_{21} 是氢或烷基；
 [0089] X_3 是 N，或者 X_3 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C；以及
 [0090] X_4 是 N，或者 X_4 是连接一个 H、烷氧基或硝基的 C；
 [0091]

(III)

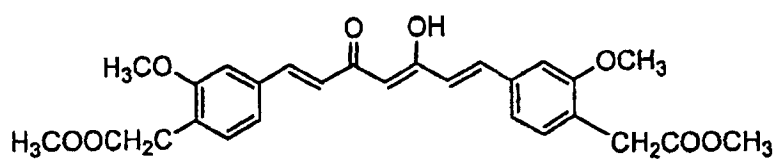


- [0092] 其中：
 [0093] R_{25} 和 R_{26} 彼此独立地是氢或低级烷基；
 [0094] R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 和 R_{30} 每个是烷氧基；
 [0095] R_{31} 是 H 或低级烷基。
 [0096] A. 具体的化合物
 [0097] 在本发明范围内的具体化合物包括，但是不局限于：
 [0098]

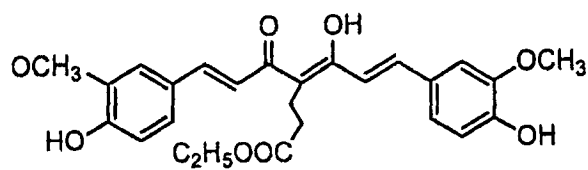
S-1



S-2

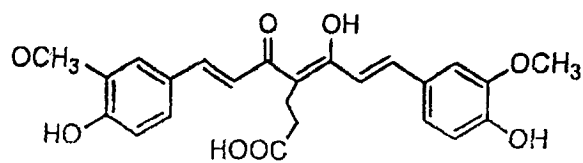


S-3

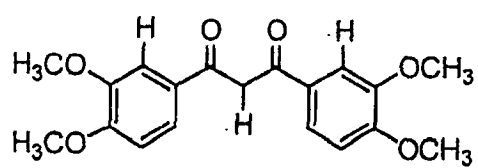


S-4

[0099]



S-5



[0100] B. 化合物的合成

[0101] 下面一般合成方法中进行的改变对本领域熟练技术人员来说是显而易见的,并且被认为在本发明的范围之内。

[0102] 图 1 和 2 表示姜黄素类似物和 1,3-二芳基-1,3-二酮丙烷衍生物的结构。姜黄素(1)、脱甲氧基姜黄素(2)和二脱甲氧基姜黄素(3)由市场上可买到的姜黄素(Aldrich)通过柱色谱(硅胶,CHCl₃-MeOH)获得,其含有作为次要组分的 2 和 3。1 用重氮甲烷处理,得到二甲基化的姜黄素(4)和一甲基化的姜黄素(9)。1 用甲基碘和 K₂CO₃ 进行甲基化反应,得到三甲基化的衍生物 10,其中也可以在 C-4 位上引入一个甲基。将 1-4 与组氨酸酰肼、AcOH 和 p-TsOH 一起加热过夜,合成化合物 5-8。将 1 用 10% 的 Pd-C 进行氢化,得到一种 11-13 的混合物。类似地,对 4 和 10 分别进行氢化,得到化合物 14-16 和 17-18。将 1 与氯乙酸甲酯、NaI 和 K₂CO₃ 在丙酮中加热,得到单甲氧基羰基甲基醚 18 和双甲氧基羰基甲基醚 19 的混合物,其通过制备 TLC(PLC) 进行分离。化合物 21-23 由苯或香草醛和 4-乙酰-5-氧代己酸乙酯通过本领域已知的方法制备。Pedersen 等人,Liebigs Ann. Chem.,1557-1569(1985)。化合物 21-23 形成一种不可分离的酮-烯醇互变异构体的混合物。24-38 的合成描述在我们以前的论文中。Ishida 等人,CancerLett.,159. 135-140(2000)。Ishida 等人,作为细胞毒素剂的姜黄素类似物的合成和评价,未发表数据。化合物 39-44 从 Aldrich, Inc (Milwaukee, WI) 购得。

[0103] C. 药学上可接受的盐

[0104] 在此使用的术语“活化剂”包括化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是这样的一些盐,它们保持母体化合物的理想的生物活性,并且没有给予不希望的毒理学作用。这样的盐的例子是(a)与无机酸形成的酸加成盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等等;以及与有机酸形成的盐,例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、葡糖酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、棕榈酸、藻朊酸、聚谷氨酸、萘磺酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、多聚半乳糖醛酸等等;以及(b)由元素阴离子形成的盐,例如氯、溴和碘。

[0105] 做为选择,用于制备本发明组合物的活化剂可以以活化剂的药学上可接受的游离碱的形式存在。因为化合物的游离碱形式要比化合物的盐形式具有更低的可溶性,因此游离碱组合物被用于提供活化剂更持久释放至目标区域。存在于目标区域的没有溶解的活化剂不会引起生理反应,但是可以作为生物可利用的药物的贮藏室,逐渐进入溶液中。

[0106] D. 药物制剂

[0107] 本发明的姜黄素类似物可以作为药物活化剂使用并且可以散装形式使用。但是,更优选将这些化合物配制成用于给药的药物制剂。许多适宜的药物制剂中的任何一个可以作为媒介物用于给予本发明的化合物。

[0108] 为了治疗各种病症,可以将本发明的化合物进行配制。在本发明药物制剂的制备中,将本发明的化合物和其生理学上可接受的盐或其酸衍生物(以下称为“活性化合物”)通常与,尤其是可接受的载体进行混和。当然,从与制剂中的任何其他组分相适宜的含义上说,载体必须是可接受的,并且必须不会对患者造成伤害。载体可以是固体或液体,或两者,并且优选与化合物配制成单位剂量的制剂,例如片剂,其可以包含 0.5% -95% 重量的活性化合物。本发明的制剂中可以加入一种或多种活性化合物,本发明的制剂可以通

过制药领域中任何公知的技术进行制备,主要包括将组分进行混和,任选包括一种或多种助剂。

[0109] 本发明的制剂包括那些适于口服、直肠、局部、口腔(例如,舌下)、肠胃外(例如,皮下、肌内、真皮内、或静脉内)以及经皮给药的制剂,尽管在任何给定的情况中,最适宜的路线将取决于所治疗的病症的性质和严重性以及取决于所使用的特定活性化合物的性质。

[0110] 适合于口服给药的制剂可以以个别单位的形式存在,例如胶囊、扁囊剂、锭剂或片剂,每种含有预定量的活性化合物;作为粉剂或颗粒剂;在含水液体或无水液体中作为液剂或悬浮剂;或者作为水包油或油包水乳剂。这样的制剂可以通过制药工业中任何适宜的方法进行制备,包括将活性化合物和适宜的载体(其可能含有一种或多种如上所述的助剂)结合在一起。

[0111] 通常,通过将活性化合物与液体或精细粉碎的固体载体或两者均匀地和紧密地掺合在一起,然后,如果必要的话,将所得的混合物加工成型,可以制备本发明的制剂。例如,通过对含活性化合物的粉末或颗粒,任选与一种或多种助剂一起,进行压缩或模制,可以制备片剂。通过在一种适宜的机器中,将以自由流动形式存在的化合物,例如粉末或颗粒任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合在一起进行压片,可以制得压缩片剂。在一种适宜的机器中,通过将用惰性液体粘合剂湿润的粉末状化合物进行模制,可以制得模制制片。

[0112] 适合于口腔(舌下)给药的制剂包括锭剂,其在一种风味基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中含有活性化合物;以及糖锭剂,其在一种惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性化合物。

[0113] 适合于肠胃外给药的本发明的制剂方便地包括活性化合物的无菌含水制剂,其中制剂优选与接受者的血液是等渗的。这些制剂可以通过皮下、静脉内、肌内或皮内注射给予。通过将化合物与水或甘氨酸缓冲液进行混和,然后使所得的溶液进行消毒并与血液等渗,可以方便地制备这些制剂。

[0114] 适合于直肠给药的制剂优选以单位剂量栓剂的形式存在。可以通过将活性化合物与一种或多种常规的固体载体例如可可油进行混和,然后将所得的混和物加工成型,制得这些制剂。

[0115] 适合于局部给皮肤施用的制剂优选以软膏、乳膏、洗液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式存在。可以使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、酒精、透皮增强剂以及它们中两种或多种的组合。

[0116] 适合于透皮给药的制剂可以以单独的贴片形式存在,其与接受者的表皮密切接触一段时间。适合于透皮给药的制剂还可以通过离子电渗疗法给予(例如参见, *Pharmaceutical Research* 3(6):318(1986))并且通常以活性化合物的任选缓冲水溶液的形式存在。适宜的制剂包含柠檬酸盐或二/三缓冲液(pH 6)或乙醇/水,并含有0.01-0.2M的活性成分。

[0117] E. 使用方法

[0118] 除在此描述的上式的化合物之外,本发明还提供有用的治疗方法。例如,本发明提供一种诱导抗肿瘤细胞的细胞毒性、促进抗癌活性、抗炎活性的方法。更具体地说,本发明提供一种诱导雄性激素受体拮抗剂活性的方法。雄性激素受体拮抗剂活性是一种有用的抑

制与雄性激素有关的肿瘤或癌细胞生长的方法。

[0119] 可以抑制的癌细胞包括来自皮肤癌、小细胞肺癌、睾丸癌、淋巴瘤、白血病、食道癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、中枢神经系统癌、肝癌和前列腺癌的细胞。

[0120] 本发明还提供一种在癌症患者中治疗癌症的方法。这些患者也包括患有抗雄激素物质停药综合征的患者。该方法包括给予患者一种治疗癌症有效量的本发明的上式的化合物。该方法可以用于治疗各种癌细胞,包括但是不局限于来自皮肤癌、小细胞肺癌、睾丸癌、淋巴瘤、白血病、食道癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、中枢神经系统癌、肝癌和前列腺癌的细胞。

[0121] 具有抗雄性激素活性的化合物还能够用于治疗由雄性激素增强引起的头发异常例如秃发和多毛症。在雄性激素被要求保持精子发生的情况中,抗雄性激素化合物还可以作为男性避孕药使用,这一点通常为本领域熟练技术人员所知道和理解。另外,具有抗雄性激素活性的化合物可以用于治疗行为异常,其包括,但是不局限于,攻击性、狂暴的行为和性攻击。抗雄性激素化合物还可以用于治疗由于激素包括雄性激素水平改变引起的粉刺,以及与粉刺有关的异常。

[0122] 虽然可以使用本发明的方法进行治疗的患者通常是人,但是本发明的方法可以在兽医上用于治疗其它的患者,特别是温血动物患者包括但不限于马、牛、狗、兔、鸡、羊等等。如上所述,本发明提供药物制剂,该药物制剂含有在此描述的式的化合物或其药学上可接受的盐以及用于任何适宜的给药途径的药学上可接受的载体,适宜的给药途径包括但是不局限于口服、直肠、局部、口腔、肠胃外、肌内、真皮内、静脉内和透皮给药。

[0123] 任何具体化合物的治疗有效剂量将随化合物、患者以及患者的病症和给药途径而定。作为一般的规定,约 0.1- 约 50mg/kg 的剂量是治疗有效的,对于口服和 / 或气雾剂给药,可以使用更高的剂量。考虑到在较高水平时的毒性,可以将静脉内剂量限制在一个较低的水平,例如高达约 10mg/kg,所有重量都是以活性物质的重量计算,包括使用盐的情况。对于静脉内或肌内给药,所使用的一般剂量约 0.5mg/kg- 约 5mg/kg。对于口服给药,可以使用的剂量约 10mg/kg- 约 50mg/kg。

[0124] 在下面的非限定性实施例中,对本发明进行更详细地说明。

实施例

[0125] A. 材料和方法

[0126] 化合物 1-3 由市场上可买到的姜黄素 (Aldrich) 通过柱色谱 (硅胶, CHCl₃-MeOH) 获得,其含有作为次要组分的 2 和 3。化合物 39-44 从 Aldrich, Inc (Milwaukee, WI) 购得。

[0127] 二甲基姜黄素 (4). 在 Et₂O 和 MeOH 中的姜黄素 (1) 用过量的在乙醚中的重氮甲烷处理 24h。在真空中除去溶剂,残余物用硅胶柱色谱和 PLC 进行提纯,得到黄色针状的 4 (收率 19.8 %); mp 129-130 °C (MeOH) (Roughley 等人., J Chem. Soc. Perkin I, 2379-2388 (1973)) (128-130 °C); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.93 (12H, s, OCH₃x 4), 5.82 (1H, s, 1-H), 6.48 (2H, d, 16Hz), 6.88 (2H, d, J = 8Hz), 7.08 (2H, bs), 7.15 (2H, bd), 7.61 (2H, J = 16Hz); ¹³CNMR (300MHz, CDCl₃): δ 55.9, 56.0, 101.3, 109.8, 111.1, 122.0, 122.6, 128.1, 140.4, 149.2, 151.0, 183.2。

[0128] 吡唑衍生物 (8) 的制备。向 1-4 在丁醇和乙醇中的溶液中加入组氨酸酰肼 (1 当

量)、乙酸和 p-TsOH。溶液回流 24h,然后在真空中除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱和 PLC 进行提纯。

[0129] 化合物 8. 黄色粉末 (收率 17.5%), mp 166–168°C (MeOH); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.92 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.94 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 6.62 (1H, s, 1-H), 6.86 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.04 (2H, dd, $J = 8, 2\text{Hz}$), 7.06 (2H, bs), 7.05 (2H, d, $J = 16\text{Hz}$); $^{13}\text{CNMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 55.8, 55.9, 99.6, 108.6, 111.2, 115.8, 120.1, 129.7, 130.6, 149.1, 149.3; 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: 理论值: C, 66.57; H, 6.44; N, 6.75。实测值: C, 66.44; H, 6.19; N, 6.27。

[0130] 单甲基姜黄素 (9). 在 MeOH 中的姜黄素 (1) 用过量的在 Et_2O 中的重氮甲烷处理 24h。除去溶剂后,残余物用硅胶柱色谱和 PLC 进行提纯,得到一种黄色无定形固体 (收率 20%); mp 89–91°C, $[\alpha]_D -3.6$ ($c = 1.14$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3.93 (9H, s, $\text{OCH}_3 \times 3$), 5.81 (1H, s, 1-H), 5.94 (1H, bs, OH), 6.49 (2H, bd, $J = 15\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.10 (4H, m), 7.60 (2H, bd, $J = 15\text{Hz}$); EIMS m/z 382 (M^+), HRFABMS 382.1396 ($M+H^+$) (元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$: 382.1416)。

[0131] 1,4 和 10 的氢化 (11–18). 使用 Parr's 装置,在 H_2 (45psi) 下,将初始物质在 EtOAc 中的溶液与 10% Pd-C 一起摇动过夜。将溶液进行过滤,在真空中进行浓缩,得到一种残余物,其用硅胶柱色谱和 PLC 进行提纯。

[0132] 四氢姜黄素 (11). 白色粉末, mp 92–93°C (Roughley 等人, J. Chem. Soc. Perkin I, 2379–2388 (1973), 95–96°C), $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.53–2.58 (3H, m), 2.78–2.88 (5H, m), 3.87 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 5.43 (1H, s, 1-H), 5.50 (2H, s, ArOH), 6.65 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 6.69 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$); $^{13}\text{CNMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 31.3, 40.4, 55.8, 99.8, 111.0, 114.3, 120.8, 132.6, 144.0, 146.4 和 193.2。

[0133] 六氢姜黄素 (12). 白色粉末, mp 87–88°C (Roughley, P. J. 等人, J. Chem. Soc. Perkin I, 2379–2388 (1973), 78–80 °C), $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.60–1.81 (2H, m), 2.53–2.97 (8H, m), 3.85 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 4.06 (1H, m, 2-H), 6.70 (4H, m), 6.80 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$); $^{13}\text{CNMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 29.7, 31.7, 38.8, 45.8, 49.8, 56.3, 67.4, 111.5, 111.6, 114.8, 114.9, 121.2, 121.4, 133.0, 134.2, 144.2, 144.5, 146.9, 147.9 和 211.9。

[0134] 八氢姜黄素 (13). 无色油, $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.61 (2H, m), 1.75 (4H, m), 2.53–2.70 (4H, m), 3.80 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.91 (2H, brs), 6.13 (2H, s, ArOH), 6.65 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 6.69 (2H, bs), 6.82 (2H, bd, $J = 8\text{Hz}$); $^{13}\text{CNMR}$ (300MHz, 丙酮- d_6): δ 31.1, 39.8, 42.6, 35.6, 72.0, 111.0, 114.3, 120.6, 133.6, 143.6 和 146.4。

[0135] 化合物 14. 白色粉末 (收率 26.0%), mp 60–61 °C, $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.56 (3H, m), 2.86 (5H, m), 3.85 (12H, s, $\text{OCH}_3 \times 4$), 5.44 (1H, s, 1-H), 6.71 (4H, m), 6.78 (2H, bd); 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: 理论值: C, 68.21; H, 7.09。实测值: C, 68.25; H, 7.06。

[0136] 化合物 15. 白色粉末 (收率 20.0%), mp 94–95 °C, $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.65–1.80 (2H, m), 2.53–2.84 (8H, m), 3.85 (12H, s, $\text{OCH}_3 \times 4$), 4.05 (1H, bs, 2'-H), 6.68–7.23 (4H, m), 6.79 (2H, bd), 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: 理论值: C, 67.88; H, 7.55。实测值: C, 67.73; H, 7.49。

[0137] 化合物 16. 无色油 (收率 4.2 %), mp 60–61 °C, ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.55–1.65 (4H, m), 1.73–1.82 (3H, m), 2.60–2.72 (3H, m), 3.86 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.87 (8H, bs, $\text{OCH}_3 \times 2, 2', 2''$ -H), 6.72–6.78 (4H, m), 6.79 (2H, bd), 7.27 (2H, s, OH $\times 2$), EIMS m/z : 404 (M^+), HRFAB-MS m/z 404.219070 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 404.2198891).

[0138] 化合物 17. 无色油 (收率 5.9 %), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.10 (3H, d), 1.80 (1H, m), 2.43–2.82 (8H, m), 3.86 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.87 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.94 (1H, bs, $2' -\text{H}$) * , 6.70–6.78 (6H, m), EIMS m/z 416 (M^+).

[0139] 化合物 18. 无色油 (收率 6.95 %), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 0.95 (3H, d, 1- CH_3), 1.52 (1H, m), 1.84 (2H, m), 2.67 (6H, m), 3.83 (14H, bs, $\text{OCH}_3 \times 4, 2, 2' -\text{H}$), 6.78 (6H, m); EIMS m/z : 418 (M^+), HRFAB-MS m/z 418.236618 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$: 418.2355392).

[0140] 19 和 20 的制备. 搅拌下, 将在丙酮 (20mL) 中的姜黄素 (1, 100mg, 0.81mmol) 与氯乙酸甲酯 (2mL) 和 NaI (20mg) 的混合物与无水碳酸钾 (176mg) 一起回流 24h. 过滤并除去溶剂后, 残余物用硅胶柱色谱进行提纯, 得到相应的乙酸甲酯 19 和 20.

[0141] 化合物 19: 黄色粉末 (收率 20.0 %), mp 60–61 °C, mp 66–67 °C, $[\alpha]_D -2.4$ ($c = 2.08$, CHCl_3); ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6): δ 3.73 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.86 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 4.79 (2H, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}$), 5.99 (1H, s, 1-H), 6.70 和 6.73 (两个 1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.17 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.59 和 7.61 (两个 1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$), ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 51.8, 55.9, 55.9, 65.9, 101.4, 111.2, 111.6, 114.3, 115.9, 121.8, 122.6, 123.0, 123.5, 127.6, 128.7, 129.8, 140.3, 141.3, 148.4, 149.8, 150.0, 150.4, 169.4, 183.4, 184.6; 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_8 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$: 理论值: C, 63.50; H, 5.66. 实测值: C, 63.53; H, 5.65.

[0142] 化合物 20: 黄色粉末 (收率 20.0 %), mp 141–142 °C (MeOH), $[\alpha]_D -0.29$ ($c = 5.86$, CHCl_3); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.80 (6H, s), 3.93 (6H, s), 4.73 (4H, s, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO} \times 2$), 5.82 (1H, s, 1-H), 6.50 (2H, d, $J = 16\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.09 (4H, bs), 7.58 (2H, d, $J = 16\text{Hz}$), ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 52.3, 56.0, 66.0, 101.4, 110.7, 113.6, 122.0, 122.7, 129.5, 140.1, 149.0, 149.7, 169.0, 183.1; 元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_{10} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: 理论值: C, 62.18; H, 5.60. 实测值: C, 62.31; H, 5.57.

[0143] 化合物 21: 黄色无定型固体 (收率 3.0 %), ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.58 (2H, m), 2.95 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J = 15\text{Hz}$), 7.40 (6H, m), 7.60 (4H, m), 7.81 (2H, d, $J = 15\text{Hz}$), 12.65 (1H, bs); 元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 理论值: C, 75.84, H, 5.79. 实测值: C, 75.56, H, 5.74.

[0144] 化合物 22: 黄色无定型固体 (收率 25.0 %), 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_8$: 理论值: C, 66.66, H, 6.02. 实测值: C, 66.38, H, 6.16.

[0145] 化合物 23: 黄色粉末 (收率 45.0 %), mp 144–146 °C (MeOH) (Pedersen 等人, Liebig's Ann. Chem. 1557–1569 (1985), 71–73 (CH_2Cl_2)) 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8 \cdot 2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: 理论值: C, 59.87; H, 5.23. 实测值: C, 59.94; H, 5.11.

[0146] 通过比较他们的物理光谱数据, 1-4、10-13、22 和 23 的结构与文献中报道的一致. Pedersen 等人, Liebig's Ann. Chem. 1557–1569 (1985), Roughley 等人, J. Chem. Soc. Perkin I, 2379–2388 (1973).

[0147] B. DHT 调节的转录活性的抑制。

[0148] 细胞培养和转染。将人前列腺癌 DU145 和 PC-3 细胞供养在含青霉素 (25 单位 / mL)、链霉素 (25 μ g/mL) 和 10% 胎牛血清 (FCS) 的 Dulbecco 极限必需培养基 (DMEM) 中。为了进行 AR 反活化试验, 将 PC-3 细胞用 AR 表达质粒和报道基因进行转染。由于内源性 AR 共活化剂的含量低, DU-145 细胞用 AR 和 ARA70 的表达质粒以及报道基因进行转染。转染的条件按照早先在 Miyamoto 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 7379-7384 (1998) 中所述的那样, 但是进行微小的改变。

[0149] 根据厂商的步骤 (Qiagen, Chatsworth, CA), 使用 SuperFect 试剂盒进行转染。简要说, 在转染前 24h, 将 1×10^5 细胞放在 35mm 的平皿中, 然后用 AR 表达质粒 (野生型或突变型) 或 pSG5ARA70 对报道质粒, MMTV- 荧光素酶, 其含有 MMTV-LTR 启动子和结合 AR 的元件, 进行共转染。PRL-TK 用作转染率的内部对照。在所有的转录激活试验中, 用 pSG5 将 DNA 的总量调节至 3.0g。转染 2h 后, 将培养基换成 DMEM-10% 活性炭解吸的血清培养基, 14-16h 后, 细胞用 DHT、抗雄激素物质或测试化合物处理。再 14-16h 后, 对细胞进行采集并在荧光素酶试验中测试荧光素酶活性 (Promega, Dual Luciferase Assay System, Madison, WI)。数据用与内部荧光素酶正对照相比的相对荧光素酶活性表示。

[0150] C. 结果和讨论

[0151] 本研究的目的是调查新的姜黄素类似物的抗雄激素物质的受体拮抗剂活性。在此报告了作为抗雄激素物质受体拮抗剂和抗肿瘤剂的新的姜黄素类似物的合成和评价。

[0152] 使用两种不同的人前列腺癌细胞 PC-3 和 DU-145, 测试了四十七个姜黄素衍生物 (1-47) 抗 AR 的拮抗活性 (图 3A-C)。母体化合物, 姜黄素 (1), 在所有情况中是无活性的。然而, 在 PC-3 细胞用野生型 AR 转染的试验中, 二甲基化的姜黄素 (4) 表现出显著的拮抗活性 (DHT 诱导的 AR 活性减少 70%), 比 HF (DHT 诱导的 AR 活性减少 16%, 图 3A) 更有效。在 DU-145 细胞用突变型 LNCaP AR 和 ARA70 转染的试验中, 化合物 4 还表现出最高的拮抗剂活性 (显示出 DHT 诱导的 AR 活性减少 45%, 图 3B), 表明化合物 4 是一种正常和突变型 AR 的有效拮抗剂。

[0153] 在这一系列化合物中, 为了确定 AR 拮抗剂活性的结构要求, 我们在 PC-3 细胞试验体系中进行了构效关系 (SAR) 研究。与 4 相比, 一甲基化的姜黄素 (9) 在一个苯环的对位缺少 O- 甲基, 其明显要比 4 具有较低的活性 (图 3B)。因此, 4 的双 (3, 4- 二甲氧基苯基) 基团对活性是相当重要的。在 4 (10) 的 C-4 位引入一个甲基导致活性减小 (图 3B)。化合物 14 和 15, 其通过对 4 进行氢化得到, 与 HF 具有一样的效力, DHT 诱导的 AR 活性减少了 18%, 但是与 4 相比, 其活性要显著较低 (图 3A)。将 4 的 β - 二酮部分转换成相应的吡唑衍生物 8, 大大降低了活性。此外, 1, 3- 二 (3, 4- 二甲氧基苯基)-1, 3- 丙二酮 (39), 其含有在 4 中的二- 芳基基团, 但是缺少共轭双键, 与 4 相比具有较低的活性 (图 3A 和 3B), 表明共轭双键也对 4 的活性作出了贡献。这些观察结果暗示: 二 (3, 4- 二甲氧基苯基) 基团和共轭的 β - 二酮部分对活性是决定性的。

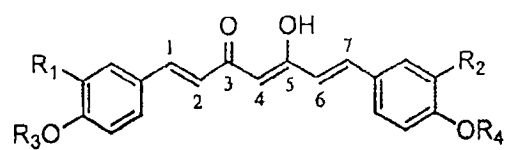
[0154] 图 3C 中的数据表示一种稍微不同的细胞试验体系, 其中在用野生型 AR 和 ARA70 转染的 DU-145 细胞中测定抗雄激素物质活性。在此试验体系中, 化合物 4、20、22、23 和 39 比 HF 显示出可比较的或更有效的抗雄激素物质活性。化合物 20 和 22 几乎是均等的 (分别减少 54% 和 53.8%) 并且比 4 (49.9%) 的活性稍高。因为姜黄素 (1) 本身是没有活性的, 在野生型 AR 和 ARA70 存在下, 在酚羟基处引入甲氧基羰基甲基 (20) 或在 C-4 处引入乙

氧基羰基乙基 (22) 大大促进了 DU-145 细胞的抗 AR 活性。

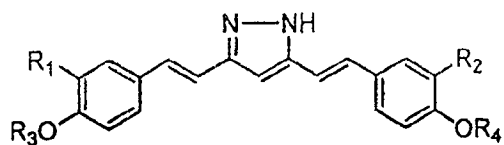
[0155] 在此研究中,我们也研究了氟代二芳基 heptanoid24-29 和环状二芳基 heptanoid30-38 的抗雄激素物质活性。化合物 24-29 在两个苯环上都具有氟或三氟甲基取代基,但是却显示出弱的活性或无活性。在环状二芳基 heptanoid30-38 当中,化合物 30 是活性最大的,并且几乎具有与 HF 一样的活性(图 3A 和 3C)。其余的环状二芳基 heptanoid 表现出弱的拮抗活性。

[0156] 总之,我们制备了许多姜黄素类似物并且在三种不同的试验条件下使用人前列腺癌细胞系,评价了它们潜在的抗雄激素物质活性。在所有的试验中,化合物 4 表现出最具希望的抗雄激素物质活性。化合物 4、20、22、23 和 39 已经被确认为一类新的抗雄激素物质药剂。SAR 研究显示:二(3,4-二甲氧基苯基)部分、共轭的 β -二酮以及在 C-4 位处的乙氧基羰基乙基在拮抗活性中起到重要的作用。

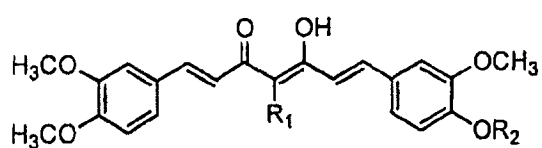
[0157] 上述是对本发明进行说明,而不是将其理解为对本发明的限制。本发明通过下面的权利要求确定保护范围,和包括在权利要求中的等同物。



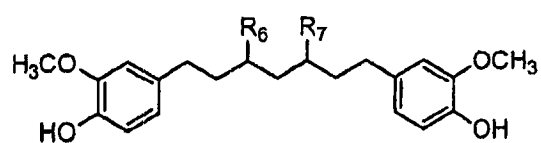
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	OCH ₃	OCH ₃	H	H
2	OCH ₃	H	H	H
3	H	H	H	H
4	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃



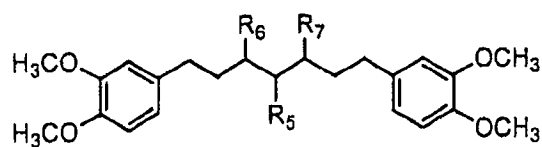
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
5	OCH ₃	OCH ₃	H	H
6	OCH ₃	H	H	H
7	H	H	H	H
8	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃



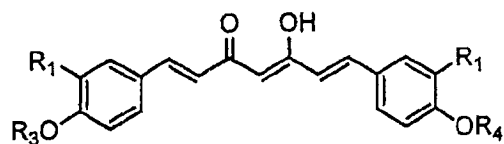
	R ₁	R ₂
9	H	H
10	CH ₃	CH ₃



	R ₆	R ₇
11	=O	=O
12	=O	-OH
13	-OH	-OH



	R ₅	R ₆	R ₇
14	H	=O	=O
15	H	=O	-OH
16	H	-OH	-OH
17	CH ₃	=O	-OH
18	CH ₃	-OH	-OH



	R ₁	R ₃	R ₄
19	OCH ₃	CH ₂ COOCH ₃	H
20	OCH ₃	CH ₂ COOCH ₃	CH ₂ COOCH ₃

图 1

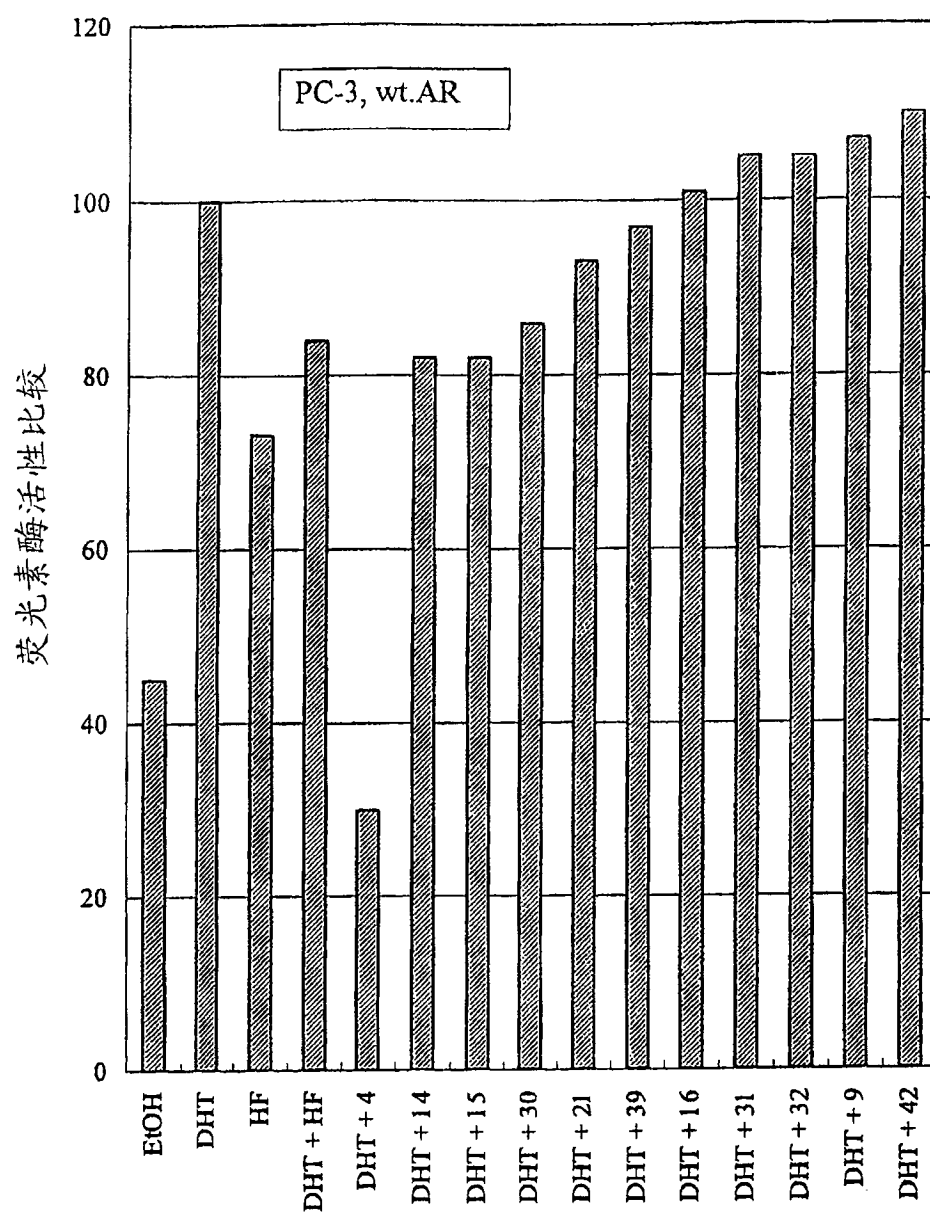


图 3A

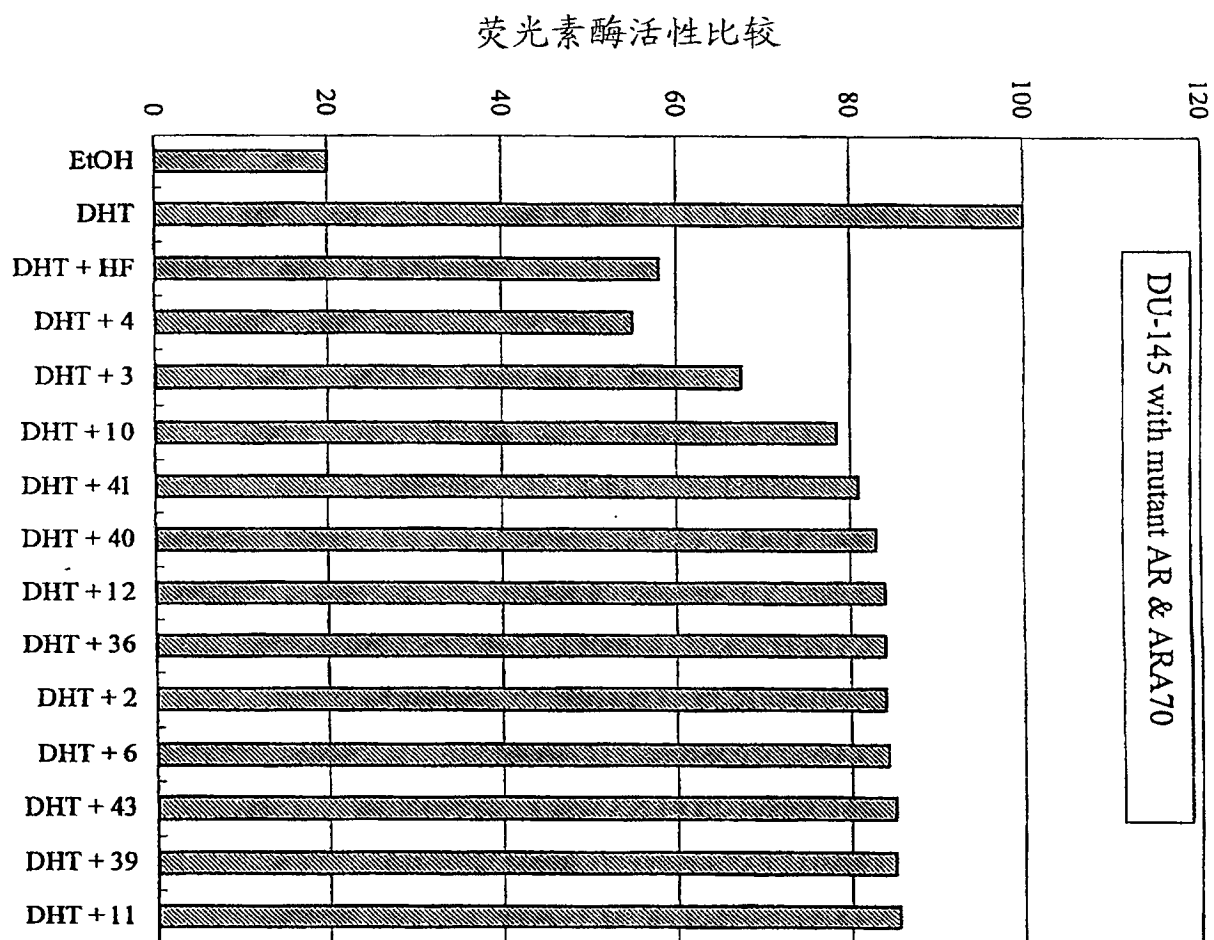
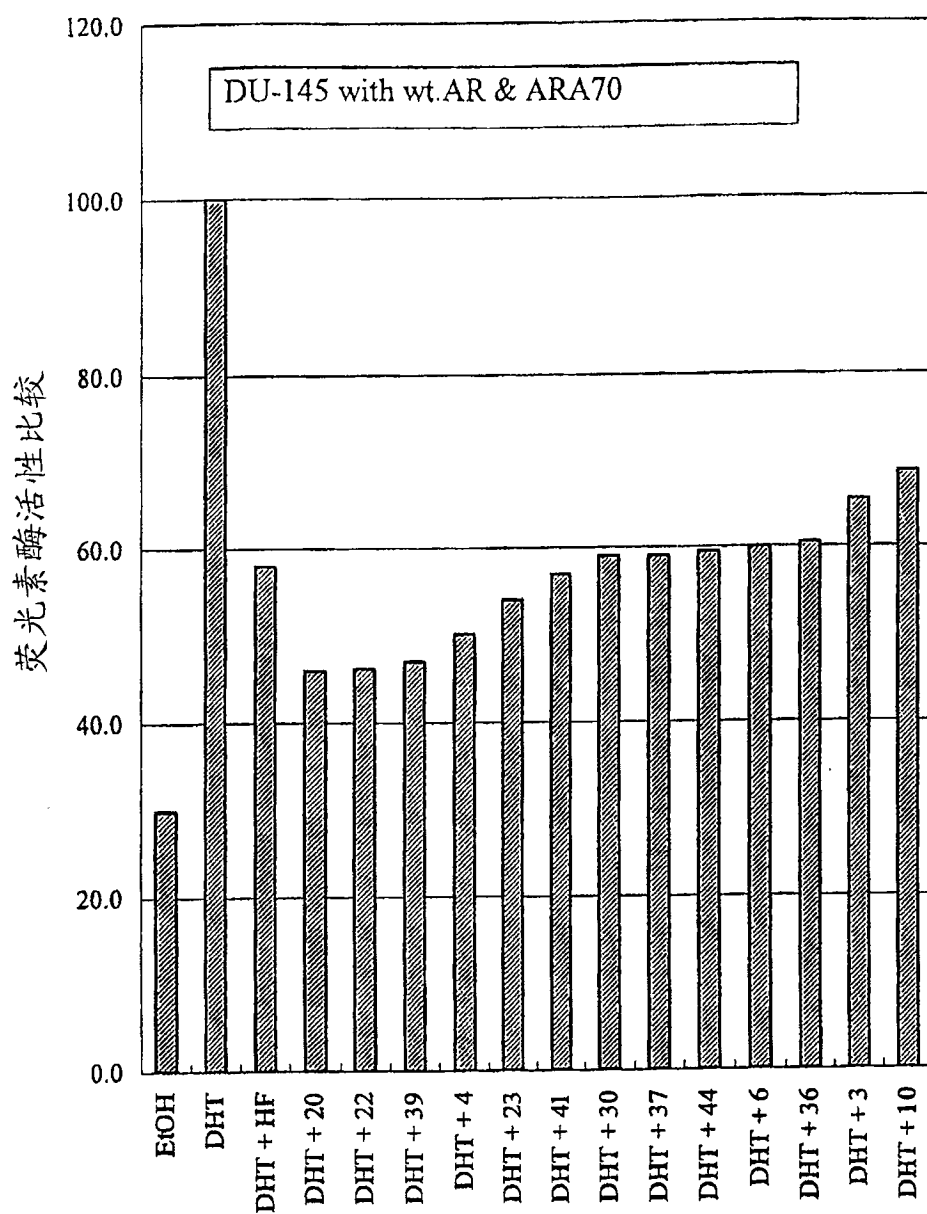


图 3B



新化合物的元素分析数据

图 3C

化合物		理论值			实测值		
分子式		C	H	N	C	H	N
8	$C_{23}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$	66.57	6.44	6.75	66.44	6.19	6.27
14	$C_{23}H_{28}O_6 \cdot 1/4H_2O$	68.21	7.09	--	68.25	7.06	--
15	$C_{23}H_{30}O_6 \cdot 1/4H_2O$	67.88	7.55	--	67.73	7.49	--
19	$C_{24}H_{24}O_8 \cdot 3/4H_2O$	63.50	5.66	--	63.53	5.65	--
20	$C_{27}H_{28}O_{10} \cdot 1/2H_2O$	62.18	5.60	--	62.31	5.57	--
21	$C_{22}H_{20}O_4$	75.84	5.79	--	75.56	5.74	--

图 4