

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380110327.4

[51] Int. Cl.

C07C 317/22 (2006.01)
C07C 317/24 (2006.01)
C07C 323/19 (2006.01)
C07C 323/22 (2006.01)
C07C 323/25 (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100569747C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)

[22] 申请日 2003. 12. 23

[21] 申请号 200380110327.4

[30] 优先权

[32] 2003. 3. 31 [33] US [31] 60/458,401

[86] 国际申请 PCT/IB2003/006247 2003. 12. 23

[87] 国际公布 WO2004/087644 英 2004. 10. 14

[85] 进入国家阶段日期 2005. 11. 29

[73] 专利权人 科学与工业研究会

地址 印度新德里

[72] 发明人 桑吉塔 A·库玛 M·M·辛格

G·K·简 P·S·R·莫西

S·雷

[56] 参考文献

US - 5807873A 1998. 9. 15

WO - 02100903A 2002. 12. 19

US - 5276037A 1994. 1. 4

审查员 王 影

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 程 泳

权利要求书 7 页 说明书 35 页 附图 1 页

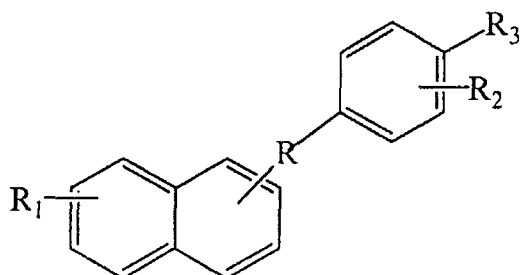
[54] 发明名称

巯基 - 苯基 - 萘基 - 甲烷衍生物及其制备

[57] 摘要

本发明涉及药物和有机化学领域, 提供了新的巯基苯基萘基甲烷衍生物, 它们的药学上可接受的盐和组合物及其制备, 其可以用于预防或治疗伴随雌激素依赖性疾疾病或综合征的各种临床征候, 所述的疾病或综合征与骨质疏松症, 骨丢失, 骨形成, 心血管病, 神经变性病, 绝经期疾病, 生理疾病, 糖尿病, 前列腺癌, 乳腺癌, 子宫癌, 宫颈癌和结肠癌, 先兆或习惯性流产, 肥胖, 卵巢发育或功能, 产后泌乳和抑郁症有关。

1. 具有结构式 1 的巯基苯基萘基甲烷化合物



1

其中，R 位于萘环的 C-1 位并且选自 CO 和 CHOH；

R₁ 选自 H；

R₂ 选自 H；

R₃ 是 SR₆ 或 SO₂R₆，其中 R₆ 选自 H、C₁ - C₆ 烷基、吡咯烷子基乙基，
哌啶子基乙基，二甲基氨基乙基和二乙基氨基乙基。

2. 如权利要求 1 的巯基苯基萘基甲烷化合物，包括：

- (i) (4-甲巯基苯基)-萘-1-基酮；
- (ii) (4-甲磺酰基苯基)-萘-1-基-酮；
- (iii) (4-乙磺酰基苯基)-萘-1-基-酮；
- (iv) (4-巯基苯基)-萘-1-基-酮；
- (v) (4-乙巯基苯基)-萘-1-基-甲醇；
- (vi) (4-丙巯基苯基)-萘-1-基-酮；
- (vii) (4-异丙巯基苯基)-萘-1-基-酮；
- (viii) (4-甲巯基苯基)-萘-1-基-甲醇；
- (ix) (4-甲磺酰基苯基)-萘-1-基-甲醇；
- (x) (4-乙巯基苯基)-萘-1-基-酮；
- (xi) (4-乙磺酰基苯基)-萘-1-基-甲醇；
- (xii) (4-二甲基氨基乙巯基苯基)-萘-1-基-酮；
- (xiii) (4-二乙基氨基乙巯基苯基)-萘-1-基-酮；
- (xiv) (4-吡咯烷子基乙巯基苯基)-萘-1-基-酮；

(xv) (4-吡啶子基乙硫基苯基)-萘-1-基-酮。

3. 制备权利要求 1 的结构式 1 的化合物的方法,所述的方法包括下述步骤:

(a) 将 α 萘甲酸 与苯甲硫醚或苯硫酚在多磷酸中、在 70- 120°C 混合 5-10 小时, 形成式 1 化合物,

(b) 通过使式 1 化合物进行如下反应, 将步骤 (a) 的式 1 化合物转变成其他化合物,

与卤代烷在 5-15% NaOH 中反应 9-18 小时, 得到其他式 1 化合物, 其中 R 是 CO, R_1 和 R_2 都是 H, R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基,

式 1 的化合物, 其中 R 是 CO, $R_1=R_2$ 是 H, 和 R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基或 SO₂C₁-C₆ 烷基, 与硼氢化钠反应 5-12 小时, 得到衍生物, 其中 R 是 CHOH, $R_1=R_2$ 是 H, 且 R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基或 SO₂C₁-C₆ 烷基;

式 1 的化合物, 其中 R 是 CO, $R_1=R_2$ 是 H 且 R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基, 在搅拌下与过氧化氢在醋酸中反应 8-10 小时, 其中 R 是 CO, $R_1=R_2$ 是 H, 且 R_3 是 SO₂C₁-C₆ 烷基。

4. 如权利要求 3 的方法, 还包括与卤代烷在 5-15% NaOH 中反应 9-18 小时, 得到其他式 1 化合物, 其中 R 是 CO, R_1 和 R_2 都是 H, R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基。

5. 如权利要求 4 的方法, 其中所述卤代烷是碘乙烷或 2-碘丙烷。

6. 如权利要求 4 的方法, 其中 R_3 是 S-乙基。

7. 如权利要求 3 的方法, 还包括式 1 的化合物, 其中 R 是 CO, $R_1=R_2$ 是 H, 和 R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基或 SO₂C₁-C₆ 烷基, 与硼氢化钠反应 5-12 小时得到衍生物, 其中 R 是 CHOH, $R_1=R_2$ 是 H, 且 R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基或 SO₂C₁-C₆ 烷基。

8. 如权利要求 7 的方法, 其中所述 R_3 是 S-甲基或 SO₂ 甲基。

9. 如权利要求 3 的方法, 还包括式 1 的化合物, 其中 R 是 CO, $R_1=R_2$ 是 H 且 R_3 是 S-C₁-C₆ 烷基, 在搅拌下与过氧化氢在醋酸中反应 8-10 小时得到衍生物, 其中 R 是 CO, $R_1=R_2$ 是 H, 且 R_3 是 SO₂C₁-C₆ 烷基。

10. 如权利要求 9 的方法, 其中所述 R_3 是 SO₂ 甲基。

11. 一种药物组合物, 包括权利要求 1 或 2 中所述的巯基苯基萘基甲烷化合物或其药学上可接受的盐和稀释剂、粘合剂、助流剂、润滑剂、赋形剂、甜味剂、润湿剂、吸收剂或延迟剂。

12. 如权利要求 11 的药物组合物, 其中, 药学上可接受的盐选自甲酸盐、醋酸盐、苯醋酸盐、三氟醋酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、溴代苯甲酸盐、碘代苯甲酸盐、硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、烷基苯甲酸盐、烷氧基苯甲酸盐、烷氧基羰基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、丁酸盐、苯基丁酸盐、羟基丁酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、烟碱盐、异烟碱盐、草酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、甲苯磺酸盐。

13. 如权利要求 11 的药物组合物, 其中, 药学上可接受的稀释剂选自乳糖, 甘露醇, 山梨醇, 微晶纤维素, 蔗糖, 柠檬酸钠, 磷酸二钙, 或其组合; 粘合剂选自黄芪胶, 阿拉伯胶, 甲基纤维素, 明胶, 聚乙烯吡咯烷酮, 淀粉, 或其组合; 赋形剂选自琼脂, 碳酸钙, 碳酸钠, 硅酸盐, 藻酸, 玉米淀粉, 马铃薯木薯淀粉, 淀粉乙醇酸钠, 或其组合; 润滑剂选自硬脂酸镁, 硬脂酸钙, 滑石, 固体聚乙二醇, 十二烷基硫酸钠; 助流剂选自胶体二氧化硅; 甜味剂选自蔗糖, 糖精, 或其组合; 矫味剂选自薄荷, 水杨酸甲酯, 橙味剂, 香草剂, 或其组合; 润湿剂选自鲸蜡醇, 单硬脂酸甘油酯, 或其组合; 吸收剂选自高岭土, 膨润土, 或其组合; 延迟剂选自蜡, 石蜡, 或其组合。

14. 如权利要求 11 的药物组合物, 用于治疗和/或预防哺乳动物包括人的与雌激素缺乏, 骨质疏松症, 骨丢失, 骨形成, 心血管病, 神经变性病, 绝经期疾病, 生理疾病, 糖尿病, 前列腺癌, 乳腺癌,

子宫癌，宫颈癌和结肠癌，先兆或习惯性流产，肥胖，卵巢发育或功能，产后泌乳和抑郁症有关的疾病综合征。

15. 如权利要求 11 的药物组合物，其中，该组合物为明胶胶囊形式，或者压缩成片剂或丸剂，或者锭剂，与环糊精衍生物的包合复合物，可注射的储库制剂，气雾剂，颗粒，粉末，经口的液体，粘膜粘附制剂，凝胶制剂，含片，酏剂，悬浮液，糖浆剂，糯米纸囊剂，脂质体输送系统，植入体，栓剂，阴道栓，微乳剂，纳米乳剂，微粒，纳米粒，控释输送系统，透皮输送系统，靶向输送系统。

16. 如权利要求 11 的药物组合物，其中，所述化合物有效施用剂量范围是 0.1 mg 至 1000 mg。

17. 如权利要求 11 的药物组合物，其中，所述化合物有效施用剂量范围是 0.5 mg 至 500 mg。

18. 如权利要求 11 的药物组合物，其中，所述化合物有效施用剂量范围是 1 mg 至 100 mg。

19. 权利要求 1 或 2 的巯基苯基萘基甲烷化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗 and/或预防雌激素依赖性疾病、心血管疾病、神经变性疾病和糖尿病。

20. 如权利要求 19 的应用，其中所述的依赖性疾病或综合征是哺乳动物包括人的骨质疏松症，骨丢失，骨形成，绝经期疾病，生理疾病，前列腺癌，乳腺癌，子宫癌，宫颈癌和结肠癌，先兆或习惯性流产，肥胖，卵巢发育或功能，产后泌乳和抑郁症。

21. 如权利要求 19 的应用，其中所述巯基苯基萘基甲烷化合物是权利要求 1 的式 1 化合物，其中 R 位于萘基环 C-1 位并且选自 CO 和 CHOH， $R_1=R_2$ 是 H， R_3 是 SR_6 或 SO_2R_6 ，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基，并且雌激素依赖性疾病或综合征是骨质疏松症、高脂血症、癌症或雌激素有关疾病。

22. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述药物以下述方式施用：经口的，全身的，区域的或局部的输送，静脉内的，动脉内的，肌肉内的，皮下的，腹膜内的，真皮内的，口腔的，鼻内的，吸入，

阴道的，直肠的，透皮的，在任何常规液体或固体剂型中，实现常规输送、控制输送或靶向输送。

23. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述药物可以经明胶胶囊输送，或者压缩成片剂或丸剂，或者配制成下述形式：锭剂，与环糊精衍生物的包合复合物，可注射的储库制剂，气雾剂，颗粒，粉末，经口的液体，粘膜粘附制剂，凝胶制剂，锭剂，酏剂，悬浮液，糖浆剂，糯米纸囊剂，脂质体输送系统，植入体，栓剂，阴道栓，微乳剂，纳米乳剂，微粒，纳米粒，控释输送系统，透皮输送系统，靶向输送系统。

24. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述化合物包括其药学上可接受的盐，所述药学上可接受的盐选自甲酸盐、醋酸盐、苯醋酸盐、三氟醋酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、溴代苯甲酸盐、碘代苯甲酸盐、硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、烷基苯甲酸盐、烷氧基苯甲酸盐、烷氧基羰基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、丁酸盐、苯基丁酸盐、羟基丁酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、烟碱盐、异烟碱盐、草酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、甲苯磺酸盐和它们的混合物。

25. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述药物包括药学上可接受的稀释剂，其选自乳糖，甘露醇，山梨醇，微晶纤维素，蔗糖，柠檬酸钠，磷酸二钙，或其组合；粘合剂选自黄芪胶，阿拉伯胶，甲基纤维素，明胶，聚乙烯吡咯烷酮，淀粉，或其组合；赋形剂选自琼脂，碳酸钙，碳酸钠，硅酸盐，藻酸，玉米淀粉，马铃薯木薯淀粉，淀粉乙醇酸钠，或其组合；润滑剂选自硬脂酸镁，硬脂酸钙，滑石，固体聚乙二醇，十二烷基硫酸钠；助流剂选自胶体二氧化硅；甜味

剂选自蔗糖，糖精，或其组合；矫味剂选自薄荷，水杨酸甲酯，橙味剂，香草剂，或其组合；润湿剂选自鲸蜡醇，单硬脂酸甘油酯，或其组合；吸收剂选自高岭土，膨润土，或其组合；延迟剂选自蜡，石蜡，或其组合。

26. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述化合物剂量范围是 0.1 mg 至 1000 mg。

27. 如权利要求 26 的应用，其中，所述化合物剂量范围是 0.5 mg 至 500 mg。

28. 如权利要求 27 的应用，其中，所述化合物剂量范围是 1 mg 至 100 mg。

29. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，由 T/C 值代表的所述的化合物的抗骨质疏松活性范围是约 0.1-0.8。

30. 如权利要求 29 的应用，其中，由 T/C 值代表的所述的化合物的抗骨质疏松活性范围是约 0.3-0.6。

31. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述的化合物使骨矿物质密度增加约 3-30%。

32. 如权利要求 31 的应用，其中，所述的化合物使骨矿物质密度增加约 3.7-25%。

33. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述的化合物使血清胆固醇的总浓度降低约 30%。

34. 如权利要求 33 的应用，其中，所述的化合物使血清胆固醇的总浓度降低约 21%。

35. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述的化合物使肿瘤生长减少约 30%。

36. 如权利要求 35 的应用，其中，所述的化合物使肿瘤生长减少约 25%。

37. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述的化合物使子宫重量增加约 12-45%。

38. 如权利要求 37 的应用，其中，所述的化合物使子宫重量增加

约 16-41%。

39. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述的化合物使子宫和子宫内膜形态测定分别增加约 $0.05-1.5\text{ mm}^2$ 。

40. 如权利要求 39 的应用，其中，所述的化合物使子宫和子宫内膜形态测定分别增加约 $0.80-1.38\text{ mm}^2$ 。

41. 如权利要求 19-21 任一项的应用，其中，所述的组合物使对雌激素受体的相对结合亲和力降低约 <0.001 。

巯基-苯基-萘基-甲烷衍生物及其制备

技术领域

本发明涉及药物和有机化学领域，提供了新的巯基苯基萘基甲烷衍生物，它们的药学上可接受的盐和组合物，其可以用于预防或治疗伴随雌激素依赖性疾病或综合征的各种临床征候，尤其是用于预防或治疗由以下原因导致的疾病和综合征：

(a) 哺乳动物的雌激素缺乏或丧失状态，特别是骨质疏松症、骨丢失、骨形成、心血管效应，尤其是高血脂症，血栓症和血管运动系统，神经变性的效应例如中风，阿尔茨海默型老年痴呆，帕金森病，绝经期症状包括热潮红，泌尿生殖器萎缩，抑郁症，躁狂症，精神分裂症等，尿失禁，痛经的减轻；功能障碍性子宫出血的减轻，促进卵巢发育，治疗痤疮和多毛症；

(b) 雌激素依赖性或非依赖性癌症，例如：前列腺癌，乳腺癌，子宫癌，宫颈癌和结肠癌；

(c) 促进卵巢发育或功能；

(d) 控制或调节人类和其他动物的生育力；

(e) 预防先兆或习惯性流产；

(f) 抑制产后泌乳；

(g) 生理疾病，例如：肥胖症，抑郁症等；

(h) 调节非胰岛素依赖性糖尿病人的葡萄糖代谢。

本发明还涉及本发明的基本方面的制备药学活性的化合物、它们的药学上可接受的盐和组合物的方法。

背景技术

绝经期是妇女从有生育能力到无生育能力的过渡时期，其特征在于月经停止，且发生在50岁平均年龄。绝经后的状态的特征在于循环

性激素水平的改变,其中最显著的是 $17-\beta$ -雌二醇的血浆水平降低到绝经前的值的 10%以下。临床和流行病学研究已经证实,绝经后的状态是许多慢性疾病的重要危险因子,且经常称作绝经后综合征 (Post Menopausal Syndrome)。鉴于当今妇女寿命是约 80 岁的事实,妇女一生中约有三分之一的时间处在绝经后的状态。这就意味着,当今绝经后的状态对妇女健康潜在的长期作用比在世纪之交预期寿命相当短时更大了。

雌激素缺乏是与绝经期综合征相关的最重要的危险因子。医学上长期关注的一些主要的绝经后综合征效应包括骨质疏松,骨丢失,骨形成,心血管效应,尤其是高血脂症,血栓症和血管运动疾病,神经变性的效应例如中风,阿尔茨海默型老年痴呆,帕金森病,绝经期综合征,包括热潮红,泌尿生殖器萎缩,抑郁症,躁狂症,精神分裂症等,尿失禁,痛经的减轻;功能障碍性子宫出血的减轻,促进卵巢发育,治疗痤疮和多毛症;

骨质疏松是指单位体积的骨质减少,骨的显微结构改变,导致骨折的发生率增加。常见的是,骨折多发生在高度依赖骨小梁支持的骨和日常负重的骨。前者如椎骨、颈,后者如大腿骨和前臂骨。实际上髌骨骨折、collies 骨折、椎骨粉碎性骨折均是绝经期后骨质疏松症的常见表现。在大多数情况下,骨丢失是由相对于骨形成增加的骨破坏(吸收)引起,且大多数妇女在绝经后 3 到 6 年间骨小梁间隙的骨质丢失达 20%到 60%。骨质疏松症,尤其是绝经后骨质疏松症代表着妇女卫生保健中的一个重要问题,也成为影响老年生活质量的危险。在减少该危险和骨折发生率方面的努力,已经导致了能通过抑制骨吸收和/或通过增强骨形成来保存骨质的化合物的开发 (Dwivedi I, Ray S, 1995 "Recent developments in the chemotherapy of osteoporosis" Progress in Drug Research 45,289-338, Editor E Jucker, Birkhauser Vela; Marshall DH, Horsmann A, Nordin BEC, 1977, "The prevention and management of post-menopausal osteoporosis" Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl) 65 : 49-56;

Hutchinson TA, Polansky SM, Feinstein AR, 1979, "Postmenopausal estrogen protect against fractures of hip and distal radius: A case-control study" *Lancet* 2: 705-709。雌激素替代疗法对于 CVS & CNS 相关疾病也具有积极作用 (Lobo RA, 1990, "Cardiovascular implication of estrogen replacement therapy" *Obstetrics & Gynaecology* 75: 185-245; Mendelson ME, Karas RH, 1994, "Estrogen and the blood vessel wall" *Current opinion in Cardiology* 1994: 619-626; Stampfer MJ, Colditz GA, 1991, "Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiological evidence" *Preventive Medicine* 20: 47-63)。

心血管疾病是另一个影响老年妇女发病率和死亡率的主要原因。绝经期和衰老增加了动脉粥样硬化和冠状动脉病的危险。认为改变的脂特征与该增加的危险有关。与男人相比，绝经前的妇女相对更能避免心血管疾病。这样的保护随着绝经期逐渐丧失。已经将这种保护的丧失与雌激素的丧失相关联，尤其是与雌激素的静止期调节血脂水平的能力的丧失相关联。尚未较好地理解雌激素降低血脂的能力的本质，但是有证据表明，雌激素可以上调肝中的 LDL 受体，后者发挥去除多余的胆固醇的作用。另外，雌激素似乎对胆固醇的生物合成有一些作用，且对心血管健康也有其它有益作用。还认为雌激素会直接影响血管壁的顺从性，降低外周阻力和预防动脉粥样硬化。还报道了接受雌激素替代疗法 (ERT) 的绝经后的妇女的血脂恢复到在绝经前的状态时发现的浓度 (Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC, 2002, "Production and actions of estrogens" *The New England Journal of Medicine* 346: 340-352; Bellino FL, Wise PM, 2003 "Nonhuman primate models of menopause workshop" *Biology of Reproduction* 68: 10-18; Lobo RA 1990, "Cardiovascular implication of estrogen replacement therapy", *Obstetrics and Gynaecology* 75: 18S-24S; Medelson ME, Karas RD 1994, "Estrogen

and the blood vessel wall", Current opinion in Cardiology, 1994 (9): 619-626)。基于可得到的流行病学数据, 雌激素的这些生理和药理作用的总体影响是妇女的心血管死亡率和发病率的独立于年龄的降低(Kannel WH, Hjortland M, McNamara PM, 1976"Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study", Ann Int Med 8: 5447-5552)。而且, 最近的分析认为, 绝经后的雌激素替代疗法会使心血管病的风险降低约 50 % (Stampfer MJ, Colditz GA, 1991, "Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiological evidence", Preventive Medicine 20: 47-63)。

近年来人们关于雌激素对神经变性病的神经保护作用的兴趣逐渐增加, 所述的神经变性病例如中风、阿尔茨海默病和帕金森病。据报道可知, 在缺血性发作的模型中, 雄性动物比雌性动物、切除卵巢的动物比正常的雌性动物的脑损害更严重。还已知雌激素会增加 N-甲基-D-天冬氨酸受体的密度, 并增加海马神经元中的这些受体介导的对信号输入的神经元敏感性, 该区域参与记忆。已经将绝经后的妇女的雌二醇衰竭状态与增加的下列疾病的发病率相关联: 中风, 认知缺陷, 热潮红, 情绪变化, 阿尔茨海默病的早发和加重。一些流行病学的数据表明, 绝经后的妇女的雌激素缺乏与认知功能下降和增加的阿尔茨海默病风险有关 (Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC, 2002"Production and actions of estrogens", The New England Journal of Medicine 346 : 340-352; Dhandapani KM, Brann DW, 2002, "Protective effects of estrogen and Selective Estrogen Receptor Modulators in the brain" Biology of Reproduction 67: 1379-1385)。在人对象中的短期研究已经证实, 绝经后的妇女的高水平的雌激素与更高的记忆分数相关 (Kampen DL, Sherwin BB, 1994"Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women", Obstetrics & Gynaecology 83: 979-983; Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamanioto M, Yoshimasa Y, Hagino N,

1995, "Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of the Alzheimer Type: 7 Case reports", *Dementia* 6: 99-107)。而且, 手术地给绝经后的妇女施用外源雌激素, 可以特别地增强短期记忆。而且, 作为流行病学发现的效果表明, 雌激素治疗会显著降低妇女患阿尔茨海默型老年痴呆的风险 (Paganini-Hill A, Henderson VW, 1994, "Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women", *Am J Epidemiol* 100: 256-261; Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, Yoshimasa Y, Hagino N, 1995, "Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of the Alzheimer Type: 7 case reports", *Dementia* 6: 99-107)。尽管尚不清楚雌激素增强认知功能的机理, 可以推测雌激素对脑血流量 (Goldman H, Skelley Eb, Sandman CA, Kastin AJ, Murphy S, 1976, "Hormones and regional brain blood flow", *Pharmacol Biochem Rev* 5 (suppl 1): 165-169; Ohkura T, Teshima Y, Isse K, Mastuda H, Inoue T, Sakai Y, Iwasaki N, Yaoi Y, 1995, "Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women", *Menopause: J North Am Menopause Soc* 2: 13-18) 和神经元细胞活性 (Singh M, Meyer EM, Simpkins JW, 1995, "The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats", *Endocrinology* 136: 4120-4124; McMillan PJ, Singer CA, Dorsa DM, 1996, "The effects of ovariectomy and estrogen replacement on trkA and choline acetyltransferase mRNA expression in the basal forebrain of the adult female Sprague-Dawley rat", *Neurosci* 16: 1860-1865) 的直接作用。

虽然雌激素替代对许多种类的有机系统和组织的有益作用显得无可置疑, 雌激素疗法的剂量和持续时间还是与子宫内膜增生和恶性肿

瘤的高风险有关。环状孕酮的同时应用确实减少了子宫内膜病理学的风险，但是这以恢复正常的子宫出血为代价才能实现，该结果会受到许多患者的反对。除了雌激素对子宫内膜的刺激作用外，还有关于长期雌激素替代和乳腺癌的高风险之间的关联的报告的相当多的争论 (Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, 1989, "The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement", N Eng J Med, 321: 293-297; Coiditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WX, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE, 1995, "The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women", N Eng J Med 332: 1593)。而且，雌激素替代存在其它的副作用，它们可能不会危机生命，但限制雌激素的应用和减少患者的顺从性。

乳腺癌是目前为止最常见的妇女恶性病(占有新癌症病例的22%)。全球正在一致努力开发用于治疗乳腺癌的新的、安全的药物。他莫昔芬 ('Nolvadex') 是一种选择性雌激素受体调控剂 (SERM)，是目前最广泛地用于治疗雌激素受体阳性 (ER+ve) 乳腺癌的药物。通过竞争性地结合细胞的雌激素受体，他莫昔芬会抑制雌激素依赖性的癌细胞生长。但是，由于他莫昔芬也具有雌激素样作用，除了其它副作用以外，它会在接受治疗的妇女中诱导子宫内膜癌、深静脉血栓形成和肺栓塞。另外，已知他莫昔芬在啮齿动物终生生物实验中会诱导 DNA 加合物形成和生成肝肿瘤。因而，迫切需要开发用于治疗乳腺癌的更安全的 SERM (Baum M, Odling-Smee W, Houghton J, Riley D, Taylor H, 1994, "Endometrial cancer during tamoxifen treatment", Lancet 343: 1291; Clemons M, Danson S, Howell A, 2002, "Tamoxifen ('Nolvadex') : Antitumour treatment. A review", Cancer Treatment Reviews 28: 165-180; Huggins, C, Yang NC, 1962, "Induction and extinction of mammary cancer", Science 137: 257-262; Williams GM, Latropoulos, MJ, Djordjevic MV,

Kaltenberg OP, 1993, "The triphenyl ethylene drug tamoxifen is a strong liver carcinogen in the rat", *Carcinogenesis* 10: 315-317; Meier CR, Jick H, 1998, "Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism", *Br J Clin Pharmacol* 45: 608-612)。

在大多数哺乳动物中的卵植入依赖于雌激素和孕酮对子宫的先后作用，且认为是避孕的优选外周位点。开发会在受体水平抑制内源激素的作用、从而抑制植入的激素拮抗剂(抗雌激素和抗孕酮)，是有前途的控制或调节人和其它动物的生育力的方案之一。以前的研究已经揭示，给环状的或交配的雌性施用雌激素拮抗剂(近来称作选择性雌激素受体调控剂(SERM)，由于它们的组织选择性作用)，会预防植入。研究还揭示了它们的子宫特异性的作用，抑制子宫内膜对蜕膜的胚胎信号的感受性，而不影响胚胎的植入前发育，直到胚泡阶段(Singh MM, 2001, "Centchroman, a selective estrogen receptor modulator, as contraceptive and in the management of hormone related clinical disorders", *Medicinal Research Reviews* 21: 302-347; Nityanand S, Chandravati, Singh L, Srivastava JS, Kamboj VP, 1988, "Clinical evaluation of centchroman : A new oral contraceptive", In: *Hormone Antagonists for Fertility Regulation*, Eds Puri CP, Van Look PFA, Indian Society for the Study of Reproduction and Fertility, Bombay, India, 241-410; Puri V, Kamboj VP, Chandra H, Ray S, Kole PL, Dhawan BN, Anand N, 1988, "Results of multicentric trial of centchroman", In: *Pharmacology for Health in Asia*, Eds Dhawan BN, Agarwal KK, Arora RB, Parmar SS, Allied Publishers, New Delhi, 441-447; Nityanand S, Kamboj VP, Chandravati, Das K, Gupta K, Rohtagi P, Baveja R, Jina R, Mitra R, Sharma U, 1994, "Contraceptive efficacy and safety of centchroman with biweekly-cum-weekly schedule", In : *Current Concepts in Fertility Regulation and*

Reproduction, Eds Puri CP, Van Look PFA, Wiley Eastern Ltd. , New Delhi, 61-68; Nityanand S, Gupta RC, Kamboj VP, Srivastava PK, Berry M, 1995, "Centchroman : Current Status as a contraceptive", Indian Progress in Family Welfare 10: 26-31; Nityanand S, Anand N, 1996, "Centchroman : A nonsteroidal antifertility agent", FOGSI FOCUS, March issue: 8-10)。

在辅助生殖计划下,这样的 SERM 还已经成功地用于在无月经的妇女中诱导排卵(Roy SN, Kumari GL, Modoiya K, Prakash V, Ray S, 1976, "Induction of ovulation in human with centchroman, a preliminary report", Fertility and Sterility 41: 1108-1110)以及抑制产后泌乳(Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Seventh Edition) Macmillan Publishing Company, 1985, pages 1321-1041)。

从前面的讨论可以看出,具有理想的药理特征且能模仿雌激素对骨、心血管系统和中枢神经系统的有益作用、而对子宫和乳腺没有不希望的副作用的疗法的可用性,基本上会提供一种“安全的雌激素”,其能显著影响能从雌激素替代疗法中受益的患者的数量。因此,认识到雌激素对许多身体系统和疾病状况的有益作用,继续需要开发有效的可以选择性地定位到不同的身体组织的雌激素激动剂。因此,本发明提供了新的化合物、其药学上可接受的盐和组合物和使用这样的化合物预防或治疗下述疾病的方法:

(a) 哺乳动物的雌激素缺乏或丧失状态,特别是骨质疏松症、骨丢失、骨形成、心血管效应,尤其是高血脂症,血栓症和血管运动系统,神经变性的效应例如中风,阿尔茨海默型老年痴呆,帕金森病,绝经期症状,包括热潮红,泌尿生殖器萎缩,抑郁症,躁狂症,精神分裂症等,尿失禁,痛经的减轻;功能障碍性子宫出血的减轻,促进卵巢发育,治疗痤疮和多毛症;

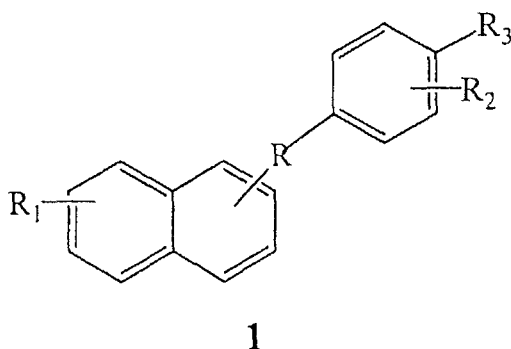
(b) 雌激素依赖性或非依赖性癌症,例如:前列腺癌,乳腺癌,子宫癌,宫颈癌和结肠癌;

- (c) 促进卵巢发育或功能;
- (d) 控制或调节人类和其他动物的生育力;
- (e) 预防先兆或习惯性流产;
- (f) 抑制产后泌乳;
- (g) 生理疾病, 例如: 肥胖症, 抑郁症等;
- (h) 调节非胰岛素依赖性糖尿病人的葡萄糖代谢。

本发明描述了如结构式 1 所示的一类新的巯基苯基萘基甲烷衍生物, 或该类化合物可作为药用的盐或混合物, 并且给出了该衍生物在治疗和/或预防动物, 尤其是人类的各种疾病方面的应用。这些疾病包括雌激素缺乏, 骨质疏松症, 骨丢失, 骨形成, 心血管功能障碍, 神经退行性病变, 绝经期紊乱, 生理疾病, 糖尿病, 前列腺癌, 乳腺癌, 子宫癌, 宫颈癌和结肠癌, 先兆性或习惯性流产, 肥胖症, 卵巢发育或功能障碍, 产后泌乳和产后抑郁症。

发明目的

本发明的主要目的是提供一类具有结构式 1 的新的巯基苯基萘基甲烷衍生物、或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物



其中, R 选自 CO, CH₂, CHOR₄, 其中 R₄选自 H, COR₅, 其中 R₅选自 C₁-C₆烷基, 或卤素取代的 C₁-C₆烷基, 其中 R₁选自 H, OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷氧基羰基, 其中 R₂选自 H, OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷氧基羰基, 其中 R₃是取代的巯基, 例如 SR₆或 SO₂R₆, 其中 R₆选自 H, C₁-C₆烷基, 氨基烷基例如吡咯烷基乙基,

哌啶子基乙基, 二甲基氨基乙基, 二乙基氨基乙基, 特别是甲基, 且 R 是 CO 或 CHOH, $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_3 - C_7$ 杂环烷基, 其中杂环包括选自吡咯烷基, 吡咯啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 吡唑基, 吡唑烷基, 吡唑啉基, 哌啶基, 哌嗪基, 吡咯基 (pyrrol), 2H-吡咯基, 三唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 异噻唑基, 异噻唑基 (isozazolyl), 噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 噻唑基的基团, 其任选地被 1-3 个独立地选自下述的取代基取代: H, OH, 卤素, 硝基, 氰基和 SH, SO_2R_7 , 其中 R_7 选自 H, 卤素, NHR_3 , $N(R_3)_2$, 其中 R_3 如上面所定义, 且将卤素定义为 Cl, Br, 和 I。

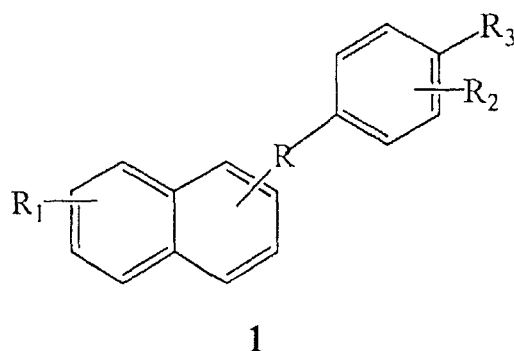
本发明的另一个目的涉及制备一类具有结构式 1 的新的巯基苯基萘基萘基甲烷衍生物的方法。

本发明的另一个目的涉及一类具有结构式 1 的新的巯基苯基萘基萘基甲烷衍生物的药物组合物。

本发明的另一个目的涉及式 1 的新衍生物在预防或治疗雌激素缺乏或丧失的症状中的应用, 所述的雌激素缺乏或丧失包括哺乳动物的雌激素缺乏或丧失状态, 特别是骨质疏松症、骨丢失、骨形成、心血管效应, 尤其是高血脂症。

发明概述

本发明提供了一类具有结构式 1 的新的巯基苯基萘基萘基甲烷衍生物、或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物



其中, R 选自 CO, CH_2 , $CHOR_4$, 其中 R_4 选自 H, COR_5 , 其中 R_5 选自

$C_1 - C_6$ 烷基, 或卤素取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 其中 R_1 选自 H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $C_1 - C_6$ 烷氧基羰基, 其中 R_2 选自 H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $C_1 - C_6$ 烷氧基羰基, 其中 R_3 是取代的巯基, 例如 SR_6 或 SO_2R_6 , 其中 R_6 选自 H, $C_1 - C_6$ 烷基, 氨基烷基例如吡咯烷基乙基, 哌啶子基乙基, 二甲基氨基乙基, 二乙基氨基乙基, 特别是甲基, 且 R 是 CO 或 CHOH, $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_3 - C_7$ 杂环烷基, 其中杂环包括选自吡咯烷基, 吡咯啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 吡唑基, 吡唑烷基, 吡唑啉基, 哌啶基, 哌嗪基, 吡咯基, 2H-吡咯基, 三唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 异噻唑基, 异噁唑基, 噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 噻唑基的基团, 其任选地被 1-3 个独立地选自下述的取代基取代: H, OH, 卤素, 硝基, 氰基和 SH, SO_2R_7 , 其中 R_7 选自 H, 卤素, NHR_3 , $N(R_3)_2$, 其中 R_3 如上面所定义, 且将卤素定义为 Cl, Br, 和 I。

另外, 本发明还提供了一种药物组合物, 其包含单独的或与雌激素或孕酮或二者组合的治疗有效量的式 1 化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。本发明还提供了制备式 1 化合物的新方法。

式 1 的新衍生物可以用于预防或治疗雌激素缺乏或丧失的症状, 包括哺乳动物的雌激素缺乏或丧失状态, 特别是骨质疏松症、骨丢失、骨形成、心血管效应, 尤其是高血脂症。

附图说明

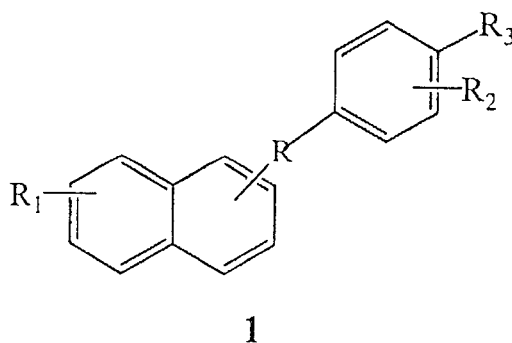
图 1. 通过 DMBA-诱导的大鼠乳腺肿瘤的体内作用, 评价抗癌活性。

发明详述

本发明提供了一类式 1 的新的巯基苯基萘基甲烷衍生物、或其药学上可接受的盐或药学上可接受的组合物, 还提供了式 1 的衍生物在治疗和/或预防动物、尤其是人的疾病综合征中的应用, 所述的疾病综

合征涉及雌激素缺乏，骨质疏松症，骨丢失，骨形成，心血管病，神经变性病，绝经期疾病，生理疾病，糖尿病，前列腺癌，乳腺癌，子宫癌，宫颈癌和结肠癌，先兆或习惯性流产，肥胖，卵巢发育或功能，产后泌乳和抑郁症。

因此，本发明的主要实施方案涉及具有结构式 1 的新的巯基苯基萘基甲烷衍生物



其中，R 选自 CO, CH₂, CHOR₄; R₄ 选自 H, COR₅; R₅ 选自 C₁-C₆ 烷基，或卤素取代的 C₁-C₆ 烷基；R₁ 选自 H, OH, C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 烷氧基羰基；R₂ 选自 H, OH, C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₁-C₆ 烷氧基羰基；R₃ 是取代的巯基，例如 SR₆ 或 SO₂R₆，其中 R₆ 选自 H, C₁-C₆ 烷基，氨基烷基例如吡咯烷基乙基，哌啶子基乙基，二甲基氨基乙基，二乙基氨基乙基，特别是甲基，且 R 是 CO 或 CHOH, C₃-C₇ 环烷基，C₃-C₇ 杂环烷基，其中杂环包括选自吡咯烷基，吡咯啉基，咪唑基，咪唑烷基，吡唑基，吡唑烷基，吡唑啉基，哌啶基，哌啶基，吡咯基，2H-吡咯基，三唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，吗啉代，硫代吗啉代，异噻唑基，异噻唑基，噁唑基，噁二唑基，噻二唑基，噻唑基的基团，其任选地被 1-3 个独立地选自下述的取代基取代：H, OH, 卤素，硝基，氰基和 SH, SO₂R₇; R₇ 选自 H, 卤素，NHR₃, N(R₃)₂，其中 R₃ 如上面所定义，且将卤素定义为 Cl, Br, 和 I。

本发明的另一个实施方案涉及的 R 是在萘基环的 C-1 位置。

本发明的另一个实施方案涉及的 R 是在萘基环的 C-2 位置。

本发明的另一个实施方案涉及新的巯基苯基萘基甲烷衍生物，包

括:

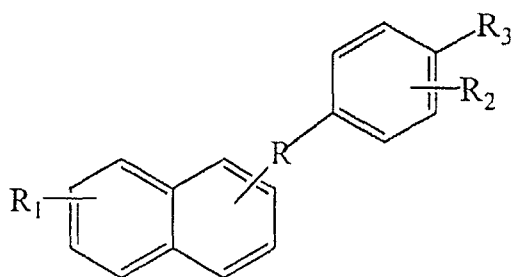
- (i) (4-甲硫基苯基)-(萘-1-基)-酮;
- (ii) (4-甲磺酰基苯基)-萘-1-基-酮;
- (iii) (4-乙磺酰基苯基)-萘-1-基-酮;
- (iv) (4-甲硫基苯基)-萘-1-基-甲醇;
- (v) (4-乙基硫代苯基)-萘-1-基-甲醇;
- (vi) (4-甲磺酰基苯基)-萘-1-基-甲醇;
- (vii) (4-乙磺酰基苯基)-萘-1-基-甲醇;
- (viii) 1-吡啶基-2-[(4-甲硫基苯基)-(萘-1-基)-甲氧基]乙

烷;

- (ix) (4-甲硫基苯基)-(萘-1-基-甲醇醋酸酯);
- (x) (4-甲硫基苯基)-1-萘基甲基氯代醋酸酯;
- (xi) (4-甲磺酰基苯基)-萘-2-基-酮;
- (xii) (4-甲磺酰基苯基)-萘-2-基-甲醇;
- (xiii) (4-硫代苯基)-萘-1-基-酮;
- (xiv) (4-乙基硫代苯基)-萘-1-基-酮;
- (xv) (4-丙基硫代苯基)-萘-1-基-酮;
- (xvi) (4-异丙基硫代苯基)-萘-1-基-酮;
- (xvii) (4-二甲基氨基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮;
- (xviii) (4-二乙基氨基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮;
- (xix) (4-吡咯烷基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮;
- (xx) (4-吡啶基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮.

本发明的另一个实施方案涉及制备式 1 的巯基苯基萘基甲烷和其衍生物的方法,所述的方法包括下述步骤:

(a) 将 α 或 β 萘甲酸与 thioanisol 或 thiophenol 在多磷酸中、在 70- 120° C 混合 5-10 小时,形成式 1 化合物,



1

其中, R 选自 CO, CH₂, CHOR₄; R₄选自 H, COR₅; R₅选自 C₁-C₆烷基, 或卤素取代的 C₁-C₆烷基; R₁选自 H, OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷氧基羰基; R₂选自 H, OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷氧基羰基; R₃是取代的巯基, 例如 SR₆或 SO₂R₆, 其中 R₆选自 H, C₁-C₆烷基, 氨基烷基例如吡咯烷基乙基, 哌啶子基乙基, 二甲基氨基乙基, 二乙基氨基乙基, 特别是甲基, 且 R 是 CO 或 CHOH, C₃-C₇环烷基, C₃-C₇杂环烷基, 其中杂环包括选自吡咯烷基, 吡咯啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 吡唑基, 吡唑烷基, 吡唑啉基, 哌啶基, 哌嗪基, 吡咯基, 2H-吡咯基, 三唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 异噻唑基, 异噁唑基, 噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 噻唑基的基团, 其任选地被 1-3 个独立地选自下述的取代基取代: H, OH, 卤素, 硝基, 氰基和 SH, SO₂R₇; R₇选自 H, 卤素, NHR₃, N(R₃)₂, 其中 R₃如上面所定义, 且将卤素定义为 Cl, Br, 和 I, 和

(b) 通过使式 1 化合物与能形成衍生物的化合物反应, 将步骤(a)的式 1 化合物转化成其它衍生物。

本发明的另一个实施方案涉及, 其中步骤(b)的式 1 衍生物通过在搅拌下与卤代烷特别是碘乙烷、2-碘丙烷在 5-15% NaOH 中反应 9-18 小时得到, 其中 R 是 CO, R₁和 R₂是 H, R₃是 S-烷基特别是乙基。

本发明的另一个实施方案涉及式 1 衍生物, 其中所述的步骤(b)中的衍生物通过与 ω-氨基烷基链反应得到, 其中 R 是 CO, R₁和 R₂是 H, R₃是 ω-氨基烷氧基链, 特别是二甲基, 二乙基, 吡咯烷, 哌啶。

本发明的另一个实施方案涉及, 在搅拌下使式 1 的衍生物, 其中 R 是 CO, R₁和 R₂是 H, R₃是 S-烷基或 SO₂优选甲基, 与氢硼化钠反应 5-12

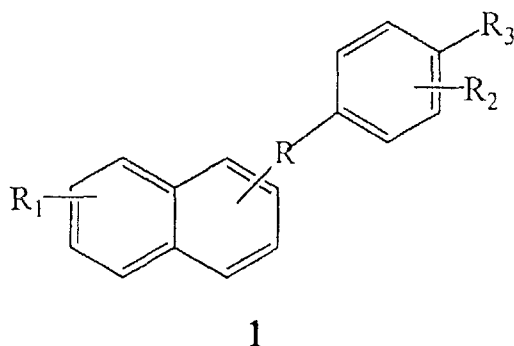
小时, 得到衍生物, 其中 R 是 CO 或 CHOH, $R_1 = R_2$ 是 H, 且 R_3 是 S-烷基或 SO_2 烷基优选甲基。

本发明的另一个实施方案涉及, 在搅拌下使式 1 的衍生物, 其中 R 是 CO 或 CHOH, R_1 和 R_2 是 H, 且 R_3 是 S-烷基优选甲基, 与过氧化氢在醋酸中反应 8-10 小时, 得到式 1 衍生物, 其中 R 是 CO 或 CHOH, $R_1 = R_2$ 是 H, 且 R_3 是 SO_2 烷基优选甲基。

本发明的另一个实施方案涉及, 使式 1 的衍生物, 其中 R 是 CHOH, R_1 和 R_2 是 H, 且 R_3 是 S-烷基优选甲基, 与氢化钠在干苯中反应和回流 24-30 小时, 得到式 1 衍生物, 其中 R 是 $CHOCOCH_2NC_5H_{10}$, $R_1 = R_2$ 是 H, 且 R_3 是 S-烷基特别是甲基。

本发明的另一个实施方案涉及, 使式 1 的衍生物, 其中 R 是 CHOH, R_1 和 R_2 是 H, 且 R_3 是 S-烷基优选甲基, 与醋酸酐在干吡啶中反应, 静置过夜, 其中 R 是 $CHOCOCH_3$, $R_1 = R_2$ 是 H, R_3 是 S-烷基特别是甲基。

本发明的另一个实施方案涉及药物组合物在治疗和/或预防动物、特别是人的疾病综合征中的应用, 所述的疾病综合征与雌激素缺乏, 骨质疏松症, 骨丢失, 骨形成, 心血管病, 神经变性病, 绝经期疾病, 生理疾病, 糖尿病, 前列腺癌, 乳腺癌, 子宫癌, 宫颈癌和结肠癌, 先兆或习惯性流产, 肥胖, 卵巢发育或功能, 产后泌乳和抑郁症有关, 所述的组合物包含施用有效剂量的具有结构式 1 的新的巯基苯基萘基甲烷衍生物,



其中, R 选自 CO, CH_2 , $CHOR_4$; R_4 选自 H, COR_5 ; R_5 选自 $C_1 - C_6$ 烷基, 或卤素取代的 $C_1 - C_6$ 烷基; R_1 选自 H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, $C_1 - C_6$ 烷氧基羰基; R_2 选自 H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_6$ 烷氧基,

$C_1 - C_6$ 烷氧基羰基; R_3 是取代的巯基, 例如 SR_6 或 SO_2R_6 , 其中 R_6 选自 H, $C_1 - C_6$ 烷基, 氨基烷基例如吡咯烷基乙基, 哌啶子基乙基, 二甲基氨基乙基, 二乙基氨基乙基, 特别是甲基, 且 R 是 CO 或 CHOH, $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_3 - C_7$ 杂环烷基, 其中杂环包括选自吡咯烷基, 吡咯啉基, 咪唑基, 咪唑烷基, 吡唑基, 吡唑烷基, 吡唑啉基, 哌啶基, 哌嗪基, 吡咯基, 2H-吡咯基, 三唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 异噻唑基, 异噁唑基, 噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 噻唑基的基团, 其任选地被 1-3 个独立地选自下述的取代基取代: H, OH, 卤素, 硝基, 氰基和 SH, SO_2R_7 ; R_7 选自 H, 卤素, NHR_3 , $N(R_3)_2$, 其中 R_3 如上面所定义, 且将卤素定义为 Cl, Br, 和 I。

本发明的另一个实施方案涉及, 在搅拌下使式 1 的衍生物, 其中 R 是 CHOH, R_1 和 R_2 是 H, 且 R_3 是 S-烷基优选甲基, 与氯乙酰氯在四氢吡喃和吡啶中反应 0.5 小时至 3 天, 当 pH 从 8 变为 3 时, 其中, $R = CHOCOCH_2Cl$, $R_1 = H$, $R_2 = H$, $R_3 = SMe$ 。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物, 其中, 所述的衍生物用于预防或治疗动物、特别是人的疾病综合征, 所述的疾病综合征与雌激素缺乏, 骨质疏松症, 骨丢失, 骨形成, 心血管病, 神经变性病, 绝经期疾病, 生理疾病, 糖尿病, 前列腺癌, 乳腺癌, 子宫癌, 宫颈癌和结肠癌, 先兆或习惯性流产, 肥胖, 卵巢发育或功能, 产后泌乳和抑郁症有关。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物, 其中, 所述的衍生物可以作为药物组合物与药学上可接受的盐、任选的药学上可接受的稀释剂、赋形剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、润湿剂、吸收剂或延迟剂一起以下述方式施用: 经口的, 全身的, 区域的或局部的输送, 静脉内的, 动脉内的, 肌肉内的, 皮下的, 腹膜内的, 真皮内的, 口腔的, 鼻内的, 吸入, 阴道的, 直肠的, 透皮的或任何其它的合适的方式, 在任何常规液体或固体剂型中, 实现常规输送、控制输送或靶向输送。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物, 其中, 所述的作为组合物的衍生物可通过明胶胶囊递送, 或者压缩成片剂或丸剂, 或者配制成

下述形式:锭剂,与环糊精衍生物的包含复合物,可注射的储库制剂,气雾剂,颗粒,粉末,经口的液体,粘膜粘附制剂,凝胶制剂,锭剂,酏剂,悬浮液,糖浆剂,糯米纸囊剂,脂质体输送系统,植入体,栓剂,阴道栓,微乳剂,纳米乳剂,微粒,纳米粒,控释输送系统,透皮输送系统,靶向输送系统例如与单克隆抗体或与其它合适的载体基团的缀合物。

本发明的另一个实施方案涉及药学上可接受的盐,其中,所述的药学上可接受的盐选自甲酸盐、醋酸盐、苯醋酸盐、三氟醋酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、溴代苯甲酸盐、碘代苯甲酸盐、硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、烷基苯甲酸盐、烷氧基苯甲酸盐、烷氧基羰基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、丁酸盐、苯基丁酸盐、羟基丁酸盐、癸酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、烟碱盐、异烟碱盐、草酸盐、酞酸盐、对苯二酸盐、磷酸盐、单氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、硫酸氢盐、磺酸盐、苯磺酸盐、溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、甲苯磺酸盐和它们的混合物。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物的药学上可接受的稀释剂,其中,所述的药学上可接受的稀释剂选自单独的乳糖,甘露醇,山梨醇,微晶纤维素,蔗糖,柠檬酸钠,磷酸二钙,或具有类似性质的任何其它成分,或其合适的组合;粘合剂选自单独的黄芪胶,阿拉伯胶,甲基纤维素,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,淀粉或具有类似性质的任何其它成分,或其合适的组合;赋形剂选自单独的琼脂,碳酸钙,碳酸钠,硅酸盐,藻酸,玉米淀粉,马铃薯木薯淀粉,primogel或具有类似性质的任何其它成分,或其合适的组合;润滑剂选自单独的硬脂酸镁,硬脂酸钙或steorotes,滑石,固体聚乙二醇,十二烷基硫酸钠或具有类似性质的任何其它成分;助流剂选自单独的胶体二氧化硅

或具有类似性质的任何其它成分,或其合适的组合;甜味剂选自例如单独的蔗糖,糖精或具有类似性质的任何其它成分,或其合适的组合;矫味剂选自单独的薄荷,水杨酸甲酯,橙味剂,香草剂,或任何其它药学上可接受的矫味剂,或其合适的组合;润湿剂选自单独的乙醇,单硬脂酸甘油酯或任何其它药学上可接受的矫味剂,或其合适的组合;吸收剂选自单独的高岭土,膨润土或任何其它药学上可接受的矫味剂,或其合适的组合;延迟剂选自单独的蜡,石蜡或任何其它药学上可接受的矫味剂,或其合适的组合。

本发明的另一个实施方案涉及有效地施用药物剂量的衍生物,其中,所述的衍生物的药物剂量范围是约 0.1 mg 至 1000 mg。

本发明的另一个实施方案涉及有效地施用药物剂量的衍生物,其中所述的衍生物的药物剂量范围是约 0.5 mg 至 500 mg。

本发明的另一个实施方案涉及有效地施用药物剂量的衍生物,其中所述的衍生物的药物剂量范围是约 1 mg 至 100 mg。

本发明的另一个实施方案涉及有效地施用药物剂量的衍生物,其中所述的药物剂量的衍生物是每周地、每 2 周地、每天地或每天 2 次地或每天 3 次地或以更多的分剂量施用。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物,其中由 T/C 值代表的所述的衍生物的抗骨质疏松(抗再吸收)活性范围是约 0.1-0.8。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物,其中由 T/C 值代表的所述的衍生物的抗骨质疏松(抗再吸收)活性范围是约 0.3-0.6。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物组合物,其中所述的衍生物能使骨矿物质密度(BMD)增加约 3-30%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物,其中所述的衍生物能使骨矿物质密度(BMD)增加约 3.7-25%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物,其中所述的衍生物能使血清胆固醇的总浓度降低约 30%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物,其中所述的衍生物能使血清胆固醇的总浓度降低约 21%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使肿瘤生长减少约 30%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使肿瘤生长减少约 25%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使子宫重量增加约 12-45%。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使子宫重量增加约 16-41 %。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使子宫形态测定(即子宫和子宫内膜)增加约 $0.05-1.5 \text{ mm}^2$ 。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使子宫形态测定(即子宫和子宫内膜)增加约 $0.80-1.38 \text{ mm}^2$ 。

本发明的另一个实施方案涉及衍生物，其中所述的衍生物能使对雌激素受体的相对结合亲和力(RBA)降低约 <0.001 。

下面的实施例解释了本发明，其中下面的实施例用于解释本发明，而不是限制本发明的范围。

实施例

实施例 1

(4-甲硫基苯基)-(萘-1-基)-酮(1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SMe}$) :

在 80°C 水浴上，将 1-萘甲酸 (10 g, 58.08 mmol)、thioanisol (8.19 ml, 69.7 mmol) 和多磷酸 (100 g) 的混合物加热 12 小时。将反应混合物倒入冰水中，并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层，经无水硫酸钠干燥和浓缩，得到油，使其从甲醇中结晶，生成需要的化合物。

产率: 11.5 g (71.15%)，熔点: 65°C 。

IR (KBr, cm^{-1}) : 1647 (C=O), 1506, 1550, 1585 (ArH), 650, 1025 (C-S)。

^1H NMR (CDCl_3) : 2.5 (s, 3H, MeS), 7.41–7.25 (dd, 2H, ArH), 7.41 (dd, 2H, ArH), 7.47–8.01 (m, 7H, naphth).

分析: ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{OS}$), 计算值: C, 77.69%; H, 5.03%, 观测值: C, 78.10%; H, 4.99%, 质量: m/z 418.

实施例 2

(4-甲磺酰基苯基)-萘-1-基-酮 (1: $\text{R} = \text{CO}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{SO}_2\text{Me}$) :

将(4-甲磺基苯基)-萘-1-基-酮(1 g, 3.59 mmol)、过氧化氢 (41 ml, 743.6 mmol)在醋酸(5 ml)中的混合物搅拌 10 小时。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 使其从甲醇中结晶。

产率: 0.7 g (62.77%), 熔点: 150°C 。

IR (KBr, cm^{-1}) : 678, 1109, 1416 (砜), 1508, 1583, (ArH), 1664 ($\text{C}=\text{O}$).

^1H NMR (CDCl_3) : 3.06 (s, 3H, MeSO_2), 7.2 (dd, 2H, ArH), 7.4 (dd, 2H, ArH), 7.5–8.1 (m, 7H, naphth).

分析: ($\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$), 计算值: C, 69.68%; H, 4.52%, 观测值: C, 69.69%; H, 4.57% 质量: m/z 310.

实施例 3

(4-甲磺基苯基)-萘-1-基-甲醇 (1: $\text{R} = \text{CHOH}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{SMe}$):

将(4-甲磺基苯基)-萘-1-基-酮(10 g, 35.9 mmol)溶解到甲醇(100 ml)中, 然后缓慢加入氢硼化钠 (4.5 g, 118.9 mmol), 并搅拌反应混合物 6 小时。然后, 蒸馏出甲醇, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水洗涤有机层萃取物, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 使其从苯-己烷中结晶, 生成需要的化合物。

产率: 9.0 g (89.36 %), 熔点: 80°C 。

IR (KBr, cm^{-1}) : 2941 (CH), 1560, 1595, 1600 (ArH), 669, 1062, 1180 (C-S), 3400 (OH).

^1H NMR (CDCl_3) : 2.45 (s, 3H, MeS), 2.5 (s, 1H, OH), 7.18-7.22 (dd, 2H, ArH), 7.30-7.34 (dd, 2H, ArH), 7.41-7.98 (m, 7H, naphth), 6.5 (s, 1H, CH), 3.8 (s, 1H, OH).

分析: ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{OS}$), 计算值: C, 77.10%; H, 5.71%, 观测值: C, 77.19%; H, 5.75%. 质量: m/z 280.

实施例 4

(4-甲磺酰基苯基)-萘-1-基-甲醇 (1: R = CHOH , $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{SO}_2\text{Me}$) :

将(4-甲磺基苯基)-萘-1-基-甲醇 (1 g, 3.57 mmol) 过氧化氢 (20 ml, 646.67 mmol) 在醋酸 (5 ml) 中的混合物搅拌 15 小时。然后蒸馏出溶剂, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 使其从苯-己烷中结晶, 生成需要的化合物。

产率: 0.6 g (53.85%), 熔点: 160°C .

IR (KBr, cm^{-1}) : 1109 (MeSO_2), 2941 (CH), 1081, 1510, 1598, (ArH), 673, 1109, 1311 (砜), 3475 (OH).

^1H NMR (CDCl_3) : 3.01 (s, 3H, MeSO_2), 3.5 (s, 1H, OH), 7.25 (dd, 2H, ArH), 7.35 (dd, 2H, ArH), 7.45-8.05 (m, 7H, naphth), 6.47 (s, 1H, CH).

分析: ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$), 计算值: C, 69.41%; H, 5.13%, 观测值: C, 69.41%; H, 5.11%, 质量: m/z 312.

实施例 5

1-哌啶子基-2-[(4-甲磺基苯基)-(萘-1-基)-甲氧基]乙烷 (1 : R = $\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{SMe}$):

向氢化钠 (0.09 g, 3.75 mmol) 在干苯 (15ml) 中的悬浮液中, 加入(4-甲磺基苯基)-萘-1-基-甲醇 (0.3 g, 1.07 mmol)。将混合物回

流 10 分钟, 然后加入 N-[2-氯乙基]-哌啶盐酸盐 (0.4g, 2.17 mmol)。将反应混合物回流 24 小时, 用乙醇中和并浓缩。用乙酸乙酯萃取浓缩物。用水洗涤有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 在使用苯-己烷作为洗脱剂的碱性氧化铝上, 通过柱层析将其纯化, 生成需要的产物。

产率: 0.11 g (26.26%).

IR (纯的, cm^{-1}): 1078, 1510, 1593, 1602 (ArH), 667, 1095 (C-S), 1217 (C-O), 2934 (CH), 3418 (胺).

^1H NMR (CDCl_3): 7.41–7.26 (dd, 2H, ArH), 7.28–7.30 (dd, 2H, ArH), 7.41–7.50 (m, 4H, naphth), 7.52–7.53 (dd, 1H, naphth), 7.83–7.85 (dd, 1H, naphth), 7.86–7.87 (dd, 1H, naphth), 6.02 (s, 1H, CH), 2.4 (s, 3H, MeS).

分析: ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{OSN}$) 计算值: C, 76.73%; H, 7.42%, 观测值: C, 76.01%; H, 7.49%, 质量: m/z 411.

实施例 6

(4-甲硫基苯基)-(萘-1-基-甲醇醋酸酯 (1: $\text{R} = \text{CHOCOCH}_3$, $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{SMe}$):

将(4-甲硫基苯基)-萘-1-基-甲醇 (0.15g, 0.54 mmol)和醋酸酐 (1 ml, 10.6 mmol)的混合物倒入干吡啶 (4ml)中。使反应混合物静置过夜, 倒入冰冷却的水中, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 生成需要的油状产物。

产率: 0.111 g (64.35%).

IR (纯的, cm^{-1}): 1033, 1096, 1598, 1596 (ArH), 667, 1020, 1091 (C-S), 2925 (CH), 1737 (酯).

^1H NMR (CDCl_3): 7.1–7.95 (m, 11H, ArH), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, MeS), 6.21 (s, 1H, CH).

分析: ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$), 计算值: C, 74.53%; H, 5.59%, 观测值: C, 74.51%; H, 5.55%, 质量: m/z 322.

实施例 7

(4-甲硫基苯基)-1-萘基甲基氯代醋酸酯 (1: R = CHOCOCH₂Cl, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = SMe):

在 0° C 搅拌 (4-甲硫基苯基)-萘-1-基-甲醇 (0.15 g, 0.54 mmol)、THF (3 ml) 的混合物。向该搅拌的溶液中逐滴加入氯乙酰氯 (0.6ml, 7.53 mmol)。1 小时后, 加入干吡啶 (1.5 ml), 在室温继续搅拌 2 天。用冷水分解反应混合物。用乙酸乙酯萃取。用 5% HCl、最后用水溶液洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥。浓缩乙酸乙酯, 得到油, 用苯和己烷使其结晶, 生成需要的产物。

产率: 0.9 g (47.12%).

IR (纯的, cm⁻¹): 1094, 1598 (ArH), 2941 (CH), 669, 1089 (C-S), 1724 (酯), 759 (C-Cl).

¹H NMR (CDCl₃): 7.16-8.02 (m, 11H, ArH), 2.44 (s, 3H, MeS), 5.87 (s, 1H, CH), 3.45 (s, 2H, CH₂Cl).

质量: m/z 321 [M⁺-36].

实施例 8

(4-甲磺酰基苯基)-萘-2-基-酮 (1: R = CO, R₁ = H, R₂ = H, R₃ = SO₂Me): 将 (4-甲硫基苯基)-萘-2-基-酮 (1 g, 3.59 mmol)、过氧化氢 (41 ml, 743.6 mmol) 在醋酸 (5 ml) 中的混合物搅拌 10 小时。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 使其从甲醇中结晶。

产率: 0.5 g (44.84%), 熔点: 160° C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1109, 1298, 1416 (砜), 1066, 1598 (ArH), 1684 (C=O).

¹H NMR (CDCl₃): 3.10 (s, 3H, MeSO₂), 7.25-8.72 (m, 11H, ArH)

分析: (C₁₈H₁₀O₂S), 计算值: C, 69.68%; H, 4.52%, 观测值: C, 69.79%; H, 4.59% 质量: m/z 310.

实施例 9

(4-甲磺酰基苯基)-萘-2-基-甲醇 (1: $R = \text{CHOH}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SO}_2\text{Me}$) :

将(4-甲磺基苯基)-萘-2-基-甲醇 (1 g, 3.57 mmol)、过氧化氢 (20 ml, 446.6 mmol)在醋酸(5 ml)中的混合物搅拌 15 小时。然后蒸馏出溶剂, 用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 使其从苯-己烷中结晶, 生成需要的化合物。

产率: 0.7 g (62.82%), 熔点: 100° C。

IR (KBr, cm^{-1}) : 1106, 1298 (砒), 1003, 1574, 1608 (ArH), 3413 (OH).

^1H NMR (CDCl_3) : 3.02 (s, 3H, MeSO_2), 3.7 (s, 1H, OH), 7.26-7.93 (m, 11H, ArH), 6.08 (s, 1H, CH).

分析: ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$), 计算值: C, 69.41%; H, 5.13%, 观测值: C, 69.41%; H, 5.11%, 质量: m/z 312.

实施例 10

(4-巯基苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SH}$) :

在 80° C 水浴上, 将 1-萘甲酸 (8 g, 46.46 mmol)、苯硫酚 (8 ml, 78.05 mmol)和多磷酸 (80 g)的混合物加热 12 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 得到油, 使其从甲醇中结晶, 生成需要的化合物。

产率: 6.5 g (52.94%), 熔点: 50° C。

IR (KBr, cm^{-1}) : 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1075, 1507, 1592 (ArH), 4160 (SH).

^1H NMR (CDCl_3) : 3.3 (s, 1H, SH), 7.18-8.48 (m, 11H, ArH), 质量: m/z 264.

实施例 11

(4-乙基硫代苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SC}_2\text{H}_5$) :

将(4-硫代苯基)-萘-1-基-酮 (0.2 g, 0.76 mmol)、碘乙烷 (0.7 ml, 7.4 mmol) 在 10% NaOH (5 ml) 中的混合物搅拌 12 小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 生成需要的油状化合物。

产率: 0.15 g (67.81%).

IR (纯的, cm^{-1}): 665, 773 (C-S), 1677 (C=O), 1415, 1595 (ArH).

^1H NMR (CDCl_3): 7.25-9.10 (m, 11H, ArH), 1.25 (t, 3H, CH, CH_3), 3.3 (q, 2H, CH_2CH_3), 质量: m/z 292.

实施例 12

(4-异丙基硫代苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SCH}(\text{CH}_3)_2$) :

将(4-硫代苯基)-萘-1-基-酮 1-萘甲酸 (0.2 g, 0.76 mmol)、2-碘丙烷 (0.8 ml, 8 mmol) 在 10% NaOH (5 ml) 中的混合物搅拌 12 小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 生成需要的油状化合物。

产率: 0.10 g (60.41%).

IR (纯的, cm^{-1}): 668, 759 (C-S), 1668 (C=O), 1041, 1582 (ArH).

^1H NMR (CDCl_3): 7.26-9.10 (m, 11H, ArH), 1.25 (d, 6H, CH (CH_3)₂), 3.5 (m, 1H, CH (CH_3)₂), 质量: m/z 306.

实施例 13

(4-二甲基氨基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$) :

使(4-硫代苯基)-萘-1-基-酮 (0.2 g, 0.76 mmol)、2-[二甲基氨基]-乙基氯化物盐酸盐 (0.2 g, 1.38 mmol) 和无水碳酸钾 (0.6 g, 4.34 mmol) 在干丙酮 (15ml) 中的混合物回流 18 小时。滤出碳酸钾。蒸馏出

丙酮。用乙酸乙酯萃取反应混合物，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥和浓缩，生成油。使反应混合物经过用己烷-苯作为洗脱剂的碱性氧化铝柱，生成需要的油状产物。

产率：0.12 g (47.28%)。

IR (纯的, cm^{-1}) : 667, 757 (C-S), 1038, 1500, 1579 (ArH), 1701 (C=O), 3441 (胺), 质量: m/z 335.

实施例 14

(4-二乙基氨基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$) :

将(4-硫代苯基)-萘-1-基-酮 (0.2 g, 0.76 mmol)、2- [二乙基氨基]-乙基氯化物盐酸盐 (0.2 g, 1.16 mmol) 和无水碳酸钾 (0.6 g, 4.34 mmol) 在干丙酮 (15ml) 中的混合物回流 18 小时。滤出碳酸钾。蒸馏出丙酮。用乙酸乙酯萃取反应混合物，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥和浓缩，生成油。使反应混合物经过用己烷-苯作为洗脱剂的碱性氧化铝柱，生成需要的油状产物。

产率：0.155 g (56.36%)。

IR (纯的, cm^{-1}) : 666, 757 (C-S), 1072, 1500, 1583 (ArH), 1702 (C=O), 3430 (胺), 质量: m/z 335.

实施例 15

(4-吡咯烷基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_9$) :

将(4-硫代苯基)-萘-1-基-酮 (0.2 g, 0.76 mmol)、无水碳酸钾 (0.6 g, 4.34 mmol)、N- [2-氯乙基]-吡咯烷盐酸盐 (0.2 g, 1.17 mmol) 在干丙酮 (20 ml) 中的混合物回流 13 小时。滤出碳酸钾。蒸馏出丙酮。用乙酸乙酯萃取反应混合物，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥和浓缩，生成油。在使用苯-己烷作为洗脱剂的碱性氧化铝上，通过柱层析纯化该油，生成需要的产物。

产率：0.13 g (47.53%)。

IR (纯的, cm^{-1}): 500, 1596 (ArH), 617, 786 (CS), 1703 (C=O), 3441 (胺).

质量: m/z 361.

实施例 16

(4-哌啶子基乙基硫-苯基)-萘-1-基-酮 (1: $R = \text{CO}$, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$):

将(4-硫代苯基)-萘-1-基-酮 (0.2 g, 0.76 mmol)、无水碳酸钾 (0.6 g, 4.34 mmol)、N-[2-氯乙基]-哌啶盐酸盐 (0.2 g, 1.09 mmol) 在干丙酮 (15 ml) 中的混合物回流 12 小时。滤出碳酸钾。蒸馏出丙酮。用乙酸乙酯萃取反应混合物, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥和浓缩, 生成油。在使用苯-己烷作为洗脱剂的碱性氧化铝上, 通过柱层析纯化该油, 生成需要的产物。

产率: 0.12 g (44.24%).

IR (纯的, cm^{-1}): 1509, 1610 (ArH), 661, 757 (C-S), 3429 (胺), 1704 (C=O).

^1H NMR (CDCl_3): 7.41-8.94 (m, 11H, ArH), 4.28-4.33 (t, 2H, CH_2N), 4.53-4.59 (t, 2H, SCH_2), 1.18-1.32 (m, 6H, 哌啶的 $3 \times \text{CH}_2$), 2.17 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2$).

质量: m/z 375.

生物学评价

评价了本发明的化合物在预防或治疗下述疾病的症状中的应用: 雌激素缺乏或丧失, 包括哺乳动物的雌激素缺乏或丧失状态, 特别是骨质疏松症、骨丢失、骨形成、心血管效应, 尤其是高血脂症, 在预防或治疗雌激素依赖性的或雌激素非依赖性的癌症例如乳腺癌中的应用, 和在控制或调节人和其它动物的生育力中的应用。下面描述了评价本发明的化合物或其药学上可接受的盐或组合物的详细方法:

体外评价抗骨质疏松(抗再吸收)活性的实验方法

在适当的溶剂中,制备了本发明的化合物的实验溶液,其浓度范围为 5mmol-400mmol,更优选地浓度为 20mmol。每个浓度取 5 u1,用于评价体外抗再吸收活性。在对照实验中,用 5 u1 适当的溶剂代替实验化合物。在排卵后的第 11 天,从鸡胚分离出股骨。彻底去除粘附的软结缔组织。然后将每块股骨置于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中,并转移到含有 $^{45}\text{CaCl}_2$ 的 BGJ₀ 培养基中,孵育 2 小时。用 PBS 洗涤标记的股骨 2-3 次,转移到含有甲状旁腺激素的 BGJ₀ 培养基中,在 BGJ₀ 培养基中有或没有本发明的化合物或介质的情况下孵育 96 小时。每个胚胎的对侧股骨用作相应的对照。48 小时后,更换每个孔中的各种处理的培养基。在 96 小时培养结束时,将骨转移到 0.1 N HCl 中 24 小时。在 10 ml 闪烁流体中,通过液体闪烁分光光度计定量在培养 48 和 96 小时收集的废培养基和在培养 96 小时时的 HCl 提取物中的 ^{45}Ca 放射性。将骨再吸收活性表示为释放到培养基中的 ^{45}Ca 的百分比,将本发明的化合物的作用表示为对应的对侧对照的百分比或如下所示的 T/C 比:

$$\text{T/C 比} = (\text{在有 PTH+实验剂存在时的 } ^{45}\text{Ca 再吸收}) / (\text{在有 PTH+介质存在时的 } ^{45}\text{Ca 再吸收})$$

适当的溶剂选自单独的水、生理盐水、磷酸盐缓冲盐水、磷酸盐缓冲液、DMSO 或其合适的组合等溶剂。

根据上述的实验方法,在采用或施用有效量时,本发明的化合物会通过抑制培养中的鸡胎骨的 PTH 诱导的 ^{45}Ca 再吸收,表现出积极反应。与 T/C 为 0.6 的雷罗昔芬相比,在 25 uM 至 100 uM 浓度时 T/C 比为 0.4-0.8 的鸡胎骨实验中,该化合物表现出有前途的体外抗再吸收活性(表 1)。在大鼠中,避免了任何性交后的抗生育力和雌激素活性。在上述实验方法中的活性表明,本发明的化合物可以用作治疗绝经后的骨质疏松症的抗再吸收剂。

表 1: 抑制培养中的鸡胎骨的 PTH 诱导的 ^{45}Ca 再吸收

实施例编号	浓度(μM)	T/C 比例
1	25	0.77
	50	0.60
	100	0.44
3	50	1.41
4	100	0.97
9	100	1.15
11	100	0.77

体内评价抗骨质疏松活性的实验方法

在群体繁殖的成年(3-4月龄)雌性 Sprague-Dawley 大鼠或雌性退休的育种 Sprague-Dawley 大鼠(12-10月龄; 经产 ≥ 3)中, 评价了体内抗骨质疏松活性。在轻度醚麻醉下, 切除动物两侧的卵巢(OVX), 在卵巢切除术后的第1-30天(第1天: 两侧卵巢切除术的当天), 用本发明的化合物、17- α -乙炔基雌二醇 (EE) 或介质经口治疗, 每天一次。一组雌性动物是假操作, 类似地用介质治疗。最后一次治疗 24 小时后, 对所有组的动物进行尸体解剖。在尸体解剖前, 应用全玻璃的代谢笼, 将 24 小时禁食的尿样收集到新容器中, 并储存在 -20°C , 直到分析钙、磷和肌酸酐。在尸体解剖时, 通过心穿刺, 从轻度醚麻醉下的每只大鼠收集约 5 ml 血样, 分离血清, 储存在 -20°C , 直到分析全部和骨特异性的碱性磷酸酶、骨钙素和钙。

小心地切离每只大鼠的子宫, 轻轻吸干, 称重, 固定, 用于组织学研究。用苏木精和曙红对来自每个子宫的代表性切片(5 μm)染色。然后剥离每只大鼠的股骨和胫骨的粘附组织, 在 70%乙醇生理盐水中固定, 储存在 -20°C , 直到测量骨矿物质密度(BMD)。在尸体解剖前, 在每天用全息羟磷灰石拟人脊骨模型校正的全息 QDR-4500A 扇形射束密度计上, 使用生产商提供的用于小动物的软件, 进行每只大鼠的全体扫描, 以测量 BMD。使用等同的目标区域, 测量分离的骨的 BMD。使用商业试剂盒, 通过比色滴定估计血清总碱性磷酸酶、骨钙素、钙离子含量和尿钙和肌酸酐。

表 2: BMD (g/cm²) 的增加: OVX+介质治疗组的百分比

目标区域	百分比增加	
	实施例编号-1	EE
股骨全部	8	16.1
股骨颈	13	13.5
胫骨全部	3.7	3.8
胫骨近端	13.8	25.2

评价抗高血脂活性的实验方法

在群体繁殖的成年(3-4月龄)雌性 Sprague-Dawley 大鼠或雌性退休的育种 Sprague-Dawley 大鼠(12-10月龄; 经产 ≥ 3)中, 评价了体内抗高血脂活性。在轻度醚麻醉下, 切除动物两侧的卵巢(OVX), 在卵巢切除术后的第1-30天(第1天: 两侧卵巢切除术的当天), 用本发明的化合物、17- α -乙炔基雌二醇(EE)或介质经口治疗, 每天一次。一组雌性动物是假操作, 类似地用介质治疗。最后一次治疗24小时后, 对所有组的动物进行尸体解剖。在尸体解剖时, 通过心穿刺, 从轻度醚麻醉下的每只大鼠收集约5 ml 血样, 分离血清, 储存在-20°C, 直到分析总胆固醇。使用 Beckman Synchron CX 自动分析器, 通过时控终点方法(timed-end point method), 测量总胆固醇浓度。在该反应中, 胆固醇酯酶会将胆固醇酯水解成游离的胆固醇和脂肪酸。胆固醇氧化酶会将游离的胆固醇氧化成胆甾烯-3-酮和 H₂O₂。过氧化物酶会催化 H₂O₂ 与 4-氨基安替比林和苯酚的反应, 生成有色的醌亚胺产物。在 520 nm 记录吸光度。

表 3: 血清总胆固醇浓度的百分比变化

处理组	日剂量 (mg/kg)	总胆固醇 (mg/dl)	% 变化
假操作完整	-	18.83	
OVX+ 介质	-	25.62	36.01
EE	0.50	<5	
实施例编号 1	10	20.00	21.94

体外评价抗增殖/细胞毒性活性的实验方法

该方法以下面的方法为基础：抗癌药物筛选的新的比色分析法，Skehan 等，J Natn Cancer Inst, 82, 1107, 1990 和 Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines 83, 757, 1991.

胰蛋白酶化一瓶完全汇合的 MCF-7 细胞，将 10^4 细胞/孔涂布到 96 孔平底平板上的 200 μ l 最小必须培养基 (MEM)、pH 7.4 中，在控湿的 CO₂ 培养箱中，使其在 37° C 结合 24 小时。随后，以特定浓度加入溶解到 DMSO 或乙醇中的本发明的化合物，如前再培养 48 小时。然后使细胞固定到 50 μ l 冷 50% TCA 中，在 4° C 培养 1 小时。抛弃上清液，用去离子水洗涤平板 5 次，空气干燥。向每个孔中加入 100 μ l 在 1% 醋酸中的 0.4% (w/v) 磺酰罗丹明 B (SRB)，室温培养 30 分钟。通过用冷 1% 醋酸洗涤 5 次，去除未结合的 SRB，空气干燥平板。加入 200 μ l 未缓冲的 10 mM Tris 碱，使结合的染料在室温增溶 5 分钟，在平板读数器上，在 560 nm 读取 O.D.。在 O.D. 和浓度之间绘图，计算关于用作阳性对照的他莫昔芬的 LC₅₀。

表 4: 在培养的 MCF-7 细胞中的抗增殖/细胞毒性活性

化合物	LC ₅₀ (uM)
他莫昔芬	12.42
实施例编号-1	无活性

体内评价抗乳腺癌活性的实验方法

使用良好建立的和广泛使用的激素反应性乳腺癌的啮齿动物模型，即 7, 12-二甲基苯基 (a) 蒽 (DMBA) 诱导的大鼠乳腺肿瘤模型，体内评价了在上述实验的基础上鉴别出的本发明的化合物的抗乳腺癌活性。给健康的雌性 Sprague-Dawley 大鼠 (50-60 天龄) 单次经口施用 DMBA (180 mg/kg)，通过每周触诊乳腺管，监视乳腺肿瘤发展。每周记录动物的体重。根据动物伦理委员会制定的动物人用处理规则，使用和处理所有的动物。在整个实验阶段，动物自由摄取标准啮齿动物

颗粒食物和安全饮用水，并圈在控制温度和光周期的动物笼中。当可触知的乳腺肿瘤发展、且达到直径约 0.5 cm 时，将携带肿瘤的大鼠分组，以 10-mg/kg 体重的日剂量经口施用实验化合物 4 周。在治疗开始时和以后每隔一周，记录肿瘤发生率、数量和面积/体积。使用卡尺测量肿瘤的直径，使用球体积公式，计算出肿瘤体积。如果在治疗阶段结束前，肿瘤体积减少超过 25%或维持不变，或者当体积表现出比图 1 所示的治疗前的体积低于 25%的增加时，认为化合物对乳腺肿瘤是有活性的。

评价性交后抗生育力活性的实验方法

将成年的雌性大鼠与证实了生育力的同龄雄性动物关在笼中过夜，次日早晨检查它们的阴道涂片。将阴道涂片中存在精子的那天当作怀孕的第 1 天。分离交配的大鼠，随机地分成不同的治疗组，在性交后的第 1-7/1-5 天，用本发明的化合物或介质经口地治疗。在性交后的第 10 天，对所有组的动物进行尸体解剖，记录每只大鼠中的黄体的数目和状态和植入位置。如果与介质对照组的大鼠子宫中存在正常植入相比，在所有大鼠的子宫中都完全没有植入，则认为本发明的化合物有活性。

表 5: 性交后的抗生育力功效

治疗组	日剂量 (mg/kg)	治疗方案 (性交后的天数)	% 功效
介质	-	1-7	-
实施例编号 1	10	1-7	-

评价雌激素激动活性的实验方法

在轻度醚麻醉下，切除 21 天龄的不成熟的雌性大鼠的两侧卵巢，手术后休息 7 天，随机分成不同的治疗组。在第 28-30 天龄时，每只大鼠每天接受一次本发明的化合物，连续 3 天。在类似的期间，另一

动物组仅仅接受介质，作为对照。在出生后的第 31 天最后治疗后 24 小时，进行尸体解剖，制作每只大鼠的阴道涂片，小心地切离每只大鼠的子宫，轻轻吸干，称重，固定，用于组织学研究。使用图像分析进行组织形态测量。使用阴道的早熟开口、阴道上皮的角质化、子宫鲜重的增加、总子宫和子宫内膜的面积和子宫内腔上皮细胞高度作为参数，评价与介质对照组的大鼠相比的雌激素激动活性。

表 6: 子宫重量的增加: OVX+介质治疗组的百分比

化合物	治疗组	日剂量 (mg/kg)	百分比增加
17- α - 乙炔基雌二醇	不成熟的 OVX 大鼠	0.01	419
	退休的育种 OVX 大鼠	0.5	260
实施例编号 1	不成熟的 OVX 大鼠	10	16
	退休的育种 OVX 大鼠	10	41

为了在雌激素激动活性评价研究中进行图像分析，用显微镜分析了以苏木精和曙红染色的子宫石蜡切片 (6 μm 厚)。为了确定子宫组织成分的变化，使用计算机-图像分析系统 (BioVis, Expert Vision, India)，测量了全子宫和子宫内膜的面积和子宫上皮的厚度。简而言之，将通过 CCD 摄像机获取的子宫显微图像装载到图像分析程序中，并用以相同放大倍率制作的镜台测微尺图像进行空间校正。使用阈值和线工具，选择测量的区域，测量不含内腔空间的全子宫横切面的面积 (mm^2)、仅仅子宫内膜的面积 (mm^2) 和内腔上皮层的厚度 (μm)。内腔上皮厚度数据是在 6 个随机选择的皮层位点测量的平均值。

表 7: 雌激素激动活性: 对子宫形态测定的影响

化合物	治疗组	日剂量 (mg/kg)	子宫	子宫内膜	
			总面积 mm^2	总面积 mm^2	上皮细胞高度 (μm)
17- α - 乙炔基雌二醇	不成熟的 OVX 大鼠	-	0.29	0.12	6.36
	退休的育种 OVX 大鼠	-	1.89	0.54	10.58
	不成熟的 OVX 大鼠	0.01	1.21	0.57	33.65
	退休的育种 OVX 大鼠	0.5	6.86	4.07	46.36
实施例编号 1	不成熟的 OVX 大鼠	10	0.105	0.085	7.16
	退休的育种 OVX 大鼠	10	1.38	0.37	9.63

评价雌激素拮抗活性的实验方法

在轻度醚麻醉下，切除 21 天龄的不成熟的雌性大鼠的两侧卵巢，手术后休息 7 天，随机分成不同的治疗组。在第 28-30 天龄时，每只大鼠每天接受一次本发明的化合物和在 10%乙醇-蒸馏水中的 0.02 mg/kg 剂量的 17- α -乙炔基雌二醇，连续 3 天。在类似的期间，另一动物组仅仅接受在 10%乙醇-蒸馏水中的 17- α -乙炔基雌二醇 (0.02 mg/kg)，作为对照。在第 31 天龄时，进行尸体解剖，制作每只大鼠的阴道涂片，小心地切离每只大鼠的子宫，轻轻吸干，称重，固定，用于组织学研究。使用图像分析进行组织形态测量。使用对 17- α -乙炔基雌二醇-诱导的阴道的早熟开口、阴道上皮的角质化、子宫鲜重的增加、总子宫和子宫内膜的面积和子宫内腔上皮细胞高度的抑制作为参数，评价雌激素拮抗活性。

表 8: 对 EE 诱导的子宫重量增加的百分比抑制

化合物	治疗组	日剂量 (mg/kg)	百分比抑制
实施例编号 1	不成熟的 OVX 大鼠	10	32

评价与雌激素受体的相对结合亲和力 (RBA) 的实验方法

采用 ³H-雌二醇 (³H-E₂) 作为放射性配体，通过竞争实验检测了化合物对雌激素受体的相对结合亲和力 (RBA)。将实验配体和 ³H-E₂ 与从不成熟的雌二醇-处理的 (1ug/大鼠，尸体解剖前 24 小时) 20-21 天龄的大鼠子宫得到的胞质雌激素受体一起在 4° C 孵育。在有或没有溶解在 30ul 含有 DMF 作为助溶剂 (DMF 在孵育混合物中的终浓度不得超过 5%) 的 TEA 缓冲液中的不同浓度的竞争物的情况下，将在 TEA 缓冲液 (10 mM Tris, 1.5 mM EDTA, 0.02%叠氮化钠, pH 7.4) 中制备的子宫胞质 (200 ul; 2 子宫/ml) 的等分试样一式两份地与固定浓度的 ³H-E₂ 一起在 4° C 孵育 18 小时。在该过程结束时，将在 100 ul TEA 缓冲液中的葡聚糖包被的炭 (5% Norit 0.5%葡聚糖) 悬浮液加入每个试管，轻轻旋转试管，并在 4° C 静置 15 分钟。在 800 g 离心混合物 10 分钟，在 10 ml 基于二噁烷的闪烁流体中，计量上清液的放射活性。从结合的放射活性百分比和实验物的对数浓度之间的关系图，计算机生成实验

化合物的 RBA。在 50%抑制时，从竞争物与 17-β-雌二醇相比的浓度对数，可以得到实验化合物与雌二醇相比的对雌激素受体的亲合力。将该值乘以 100，得到定义为 RBA 的百分比值。

表 9: 对雌激素受体的相对结合亲合力 (RBA)

化合物	RBA
17-β-雌二醇	100
实施例编号 1	<0.001

图1

