

米菲司酮衍生物的合成及其抗早孕作用

赵学清 陈连植 彭司勋

(药物化学教研室)

摘要 为寻找强效抗早孕药,以米菲司酮(RU-486)为先导化合物,3-乙撑-二氯基-5(10),9(11)-雌甾二烯-3-酮为原料,经5(10) α 位环氧化、17 α 丙炔化、11 β 格氏加成和水解4步反应,设计并合成了7个11 β 位具有电性较强、脂溶性较高取代基团的RU-486衍生物。其中6个化合物经初步药理试验都显示对SD大鼠有一定的抗早孕作用。当11 β 位为对-(N,N-甲基环戊基)氨基苯基时,该化合物的抗早孕作用较强,但弱于RU-486。

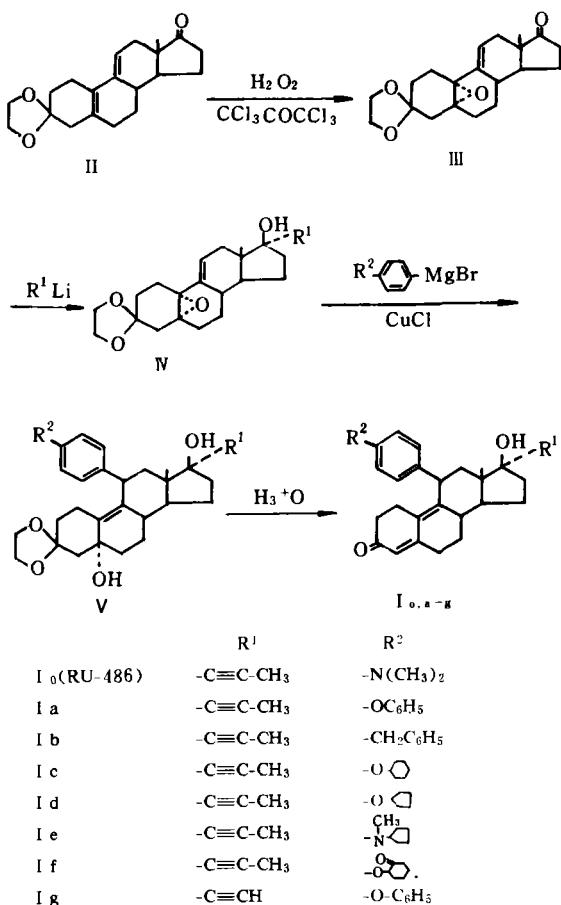
关键词 米菲司酮;孕酮受体;孕酮拮抗剂

米菲司酮(RU-486, I₀)作为一安全有效的抗早孕药,它拮抗孕酮受体,催经止孕。临幊上与硫酸噻普酮合用,完全流产率达95%,且无全身毒副作用。但单用时完全流产率仅76%,少数服用者有出血过多的现象^[1]。为此,国内外对RU-486类药物结构与拮抗作用之间的关系进行了较深入的研究。甾体4(5),9(10)-雌甾二烯-17 β -羟基-3-酮的基本结构有利于同孕酮受体的结合。11 β 位为体积较大的苯环取代时,化合物对孕酮受体显示拮抗作用;11 β 位为体积较小的基团(如丙基)时,化合物对孕酮受体显示激动作用。进一步研究苯环取代基发现,苯环的对位引入电负性强、脂溶性高的取代基可增加对孕酮受体的亲和力。17 α 位为丙炔基、醇丙基时化合物对受体的亲和力较强^[3,4]。据此,我们选择了具有较强电负性、较大脂溶性基团来取代苯环对位,试图通过提高药物对受体的亲和力来增强拮抗作用,设计并合成了7个RU-486衍生物I_{0-a-g}。合成路线见Scheme 1。

化合物I₀的取代基中酮基在制备格氏试剂前需保护成缩酮。

用六氯丙酮和双氧水进行5(10)位环氧化所得产物为 α 与 β 体的混合物。在未上17 α 位丙炔基之前,由于立体位阻小,环氧化所得产物中 α 体比率较高,且较易被分离。

Scheme 1



对所合成的化合物进行了初步药理观察。

选用未生育雌性 SD 大鼠(由江苏省计划生育研究所提供),将雌鼠与雄鼠以2:1合笼,以早晨阴道涂片发现精子为妊娠第1天,从妊娠第7天起连续给药3d。给药方式:灌胃,样品混悬于1%

CMC 中,对照组给等体积的1%CMC,且每天称鼠重以调整给药量。于妊娠第12天用戊巴比妥钠腹腔麻醉后解剖,取子宫和卵巢称量,并记录胎仔数以观察样品的抗早孕活性(见表1)。

Tab 1. The activity of compounds I a-f to terminate early pregnancy of SD rats ($\bar{x} \pm s$)

Compd.	Rats	Dose, (mg/kg·d) × d	Pregnancy rats	Ovarial weight, g	Uterine weight, g	Foetus, n
control	10		10	0.08 ± 0.02	2.36 ± 0.52	13.0 ± 1.6
I a	10	10 × 3	9	0.08 ± 0.02	2.55 ± 0.38	12.4 ± 1.6
I b	10	10 × 3	8	0.08 ± 0.01	2.00 ± 0.54	11.6 ± 2.7
I c	10	10 × 3	7	0.08 ± 0.02	2.83 ± 0.45	12.0 ± 1.0
I d	10	10 × 3	7	0.08 ± 0.02	1.17 ± 0.81***	10.9 ± 4.2
I e	10	10 × 3	0	0.10 ± 0.01**	0.41 ± 0.05***	0***
I f	10	10 × 3	8	0.08 ± 0.02	1.51 ± 0.90**	14.0 ± 1.33
I e	10	5 × 3	7	0.08 ± 0.02	1.07 ± 0.57***	12.0 ± 2.2

P<0.05, *P<0.01, compared with control group.

从未孕鼠数来看,化合物 I a-f 对 SD 大鼠均有一定的抗早孕作用,其中化合物 I e 作用较强;当剂量下降时,抗早孕效果明显下降,弱于 RU-486(RU-486 的最小有效剂量 5 mg/kg·d × 3 d)。

实验部分

毛细管法测定熔点(未校正);红外光谱由 IR-400型仪器测定,以 KBr 压片;元素分析由 CARLO ERBA STRUM-ENTRA ZIONE : 106 测定;核磁共振用 JEZ-FX900 测定,以 TMS 作内标,CDCl₃作溶剂;质谱由 VG 2AB-HS(US)型仪器测定。

3-乙撑二氧基-5(10) α -环氧-9(11)-雌甾烯-17-酮(Ⅲ)的制备^[5,6]

将化合物 II 1.0 g(3mmol),30%双氧水 0.41 ml,二氯甲烷 10 ml,吡啶 0.78 ml,六氯丙酮 1.2 ml 于 0℃ 混合搅拌 72 h。蒸除溶剂,残留物以异丙醚重结晶得 α 环氧化物(0.3 g,30%);mp 155—156℃;IR 3000—2800,1730,1380 cm⁻¹; ¹HNMR δ 6.05(dd,1H,C₁₁-H),4.00(s,4H,缩酮2CH₂),1.00(s,3H,18-CH₃)。

3-乙撑二氧基-17 α -丙炔基雌甾-5(10) α -环氧-9(11)-烯-17 β -羟基(IV)的制备

于无水四氢呋喃 260 ml 中加入 1.29 mol/L 的正丁基锂 105 ml 和几粒 2,2'-联二吡啶作指示剂,0℃ 下通丙炔至紫色消失。再滴加含化合物 III 10.0 g(30 mmol)的四氢呋喃溶液 160 ml,搅拌 1 h。加饱和食盐水,分得四

氢呋喃层,以无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,以异丙醚重结晶得白色结晶(10.1 g,90%);mp 191—194℃;IR 3500,3000—2800,1380 cm⁻¹; ¹HNMR δ 6.05(dd,1H,C₁₁-H),3.90(s,4H,缩酮2CH₂),1.80(s,3H,≡C-CH₃),0.85(s,3H,18-CH₃)。

3-乙撑二氧基-11 β -(4-取代)苯基-17 α -(丙炔基)雌甾-9(11)-烯-5 α ,17 β -二醇(V)的制备^[7,8]

于 0℃ 以下,将氯化亚铜 50 mg 加入 1.2 mol/L 对溴二苯醚格氏试剂 15 ml 中,搅拌下滴加含化合物 IV 1.0 g(2.8 mmol)的四氢呋喃溶液 6 ml,滴毕继续搅拌 8 h。加水处理,分得四氢呋喃层,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂,用正己烷-乙酸乙酯重结晶,缓慢结晶得化合物 V a(1.0 g,68.7%);mp 158—160℃;Anal C₃₅H₄₀O₅,C 78.06,H 7.54(Req C 77.75,H 7.55);IR 3500,3400,1600,1500 cm⁻¹; ¹HNMR δ 7.4—6.8(m,9H,Ar-H),4.4(dd,1H,C₁₁-H),3.74(s,4H,缩酮2CH₂),1.85(s,3H,≡C-CH₃),0.55(s,3H,18-CH₃)。

按类似方法合成化合物 V b-f,化合物 V e 经硅胶 H 加压柱层析后,再重结晶所得。它们的理化数据见表 2。
11 β -(4-取代)苯基-17 β -羟基-17 α -(丙炔基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(I)的制备

将化合物 V a 500 mg(1 mmol)溶于 1% 浓盐酸的甲醇溶液 10 ml,搅拌下加热至 40℃,维持 30 min。用碳酸氢钠溶液中和,蒸除甲醇,残留物经旋转薄层分离得淡黄色粉末,再以正己烷-乙酸乙酯重结晶得化合物 I a(40 mg,10%);mp 118—121℃;Anal C₃₃H₃₄O₃,C 82.97,H 7.24(Req C 82.81,H 7.16);IR 3400,1640,1580 cm⁻¹; ¹HNMR δ 7.45—6.83(m,9H,Ar-H),5.77(s,1H,C₄-H),4.43(dd,1H,C₁₁-H),1.90(s,3H,≡C-CH₃),0.55

(s, 3H, 18-CH₃) ; MS *m/z* 479(M⁺)。

按类似方法制得化合物 I b-d, I f。其理化数据见表3。

Tab 2. The physical and chemical data of compounds V a-f

Compd.	Yield, %	mp, ℃	Formula	Anal		IR(KBr), cm ⁻¹	¹ H NMR(CDCl ₃), δ ppm
				Calcd	Found		
V a	68.7	158—160	C ₃₅ H ₄₀ O ₅	C 77.75 H 7.55	78.06 7.54	3500, 3400, 1600, 1500, 1240	7.4—6.8(m, 9H, Ar-H), 4.40(dd, 1H, C ₁₁ -H), 3.74 (s, 4H, 3-2CH ₂), 1.85(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.55(s, 3H, 18-CH ₃)
V b	70.0	188—190	C ₃₆ H ₄₂ O ₄	C 80.30 H 7.81	80.47 7.93	3500, 3400, 1600, 1500	7.35—7.10(m, 9H, Ar-H), 4.40(dd, 1H, C ₁₁ -H), 3.90 (s, 2H, Ar-CH ₂ -Ar'), 3.70(s, 4H, 3-2CH ₂), 1.85(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.55(s, 3H, 18-CH ₃)
V c	81.8	203—205	C ₃₅ H ₄₆ O ₅	C 76.89 H 8.48	77.22 8.39	3500, 3400, 1620, 820	7.06—6.08(dd, 4H, Ar-H), 4.37(dd, 1H, C ₁₁ -H), 3.73 (s, 4H, 3-2CH ₂), 1.89(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.53(s, 3H, 18-CH ₃)
V d	69.6	204.5—206	C ₃₄ H ₄₄ O ₅	C 76.69 H 8.26	77.14 8.42	3500, 3400, 1600, 820	7.00—6.75(dd, 4H, Ar-H), 4.35(dd, 1H, C ₁₁ -H), 3.80 (s, 4H, 3-2CH ₂), 1.85(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.50(s, 3H, 18-CH ₃)
V e	68.0	158—160	C ₃₅ H ₄₇ NO ₄	C 77.03 H 8.68 N 2.57	76.78 9.09 2.55	3500, 3400, 1600, 1320, 820	7.05, 6.74(dd, 4H, Ar-H), 4.26(dd, 1H, C ₁₁ -H), 3. 99(s, 4H, 3-2CH ₂), 2.76(s, 3H, N-CH ₃), 1.88(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.47(s, 3H, 18-CH ₃)
V f	80.0	163.5—165	C ₃₇ H ₄₈ O ₇	C 73.50 H 8.00	73.39 8.31	3450, 1600, 1580, 820	7.05, 6.85(dd, 4H, Ar-H), 4.35(dd, 1H, C ₁₁ -H), 4. 20—3.85(m, 5H, 11β-O-CH ₂), 3.73(s, 4H, 3-2CH ₂), 1.88(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.50(s, 3H, 18-CH ₃)

Tab 3. The physical and chemical data of compounds V a-g

Compd.	Yield, %	mp, ℃	Formula	Anal		IR(KBr), cm ⁻¹	¹ H NMR(CDCl ₃), δ ppm
				Calcd	Found		
I a	10.0	118—121	C ₃₃ H ₃₄ O ₃	C 82.81 H 7.16	82.97 7.24	3400, 1640, 1580, 1480, 1230	7.45—6.83(m, 9H, Ar-H), 5.77(s, 1H, C ₄ -H), 4. 43(dd, 1H, C ₁₁ -H), 1.90(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.55 (s, 3H, 18-CH ₃)
I b	10.0	195—198	C ₃₄ H ₃₈ O ₂	C 85.67 H 7.61	85.59 8.06	3375, 1640, 1600, 1500	7.15—7.30(m, 9H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C ₄ -H), 4. 40(dd, 1H, C ₁₁ -H), 3.90(s, 2H, Ar-CH ₂ -Ar'), 1. 85(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.55(s, 3H, 18-CH ₃)
I c	25.0	125—128	C ₃₃ H ₄₀ O ₃	C 81.78 H 8.32	81.72 8.51	3400, 1640, 1600, 1500, 1200, 820	7.06, 6.75(dd, 4H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C ₄ -H), 4.35(dd, 1H, C ₁₁ -H), 1.88(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0. 53(s, 3H, 18-CH ₃)
I d	60.0	118—120	C ₃₂ H ₃₈ O ₃	C 81.70 H 8.09	81.50 8.21	3400, 1640, 1600, 1500, 1230, 820	7.04, 6.74(dd, 4H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C ₄ -H), 4.35(dd, 1H, C ₁₁ -H), 1.88(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0. 50(s, 3H, 18-CH ₃)
I e	37.0	121—124	C ₃₃ H ₄₁ O ₂	C 81.94 H 8.54 N 2.89	82.22 8.73 2.65	3400, 1640, 1600, 1500	7.06, 6.83(dd, 4H, Ar-H), 5.75(s, 4H, C ₄ -H), 4.36(dd, 1H, C ₁₁ -H), 2.81(s, 3H, N-CH ₃), 1.81 (s, 3H, ≡C-CH ₃), 0.55(s, 3H, 18-CH ₃)
I f	35.0	120—122	C ₃₃ H ₃₈ O ₄	C 79.46 H 7.60	79.50 7.86	3400, 1720, 1640, 1600, 1500, 1240, 860	7.05, 6.75(dd, 4H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C ₄ -H), 4.35(dd, 1H, C ₁₁ -H), 1.90(s, 3H, ≡C-CH ₃), 0. 50(s, 3H, 18-CH ₃)
I g	8.0	228—229	C ₃₂ H ₃₂ O ₃	C 82.73 H 6.94	82.50 6.86	3400, 3200, 1640, 1580	7.30—6.85(m, 9H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C ₄ -H), 4. 40(dd, 1H, C ₁₁ -H), 2.60(s, 1H, ≡C-CH ₃), 0.56 (s, 3H, 18-CH ₃)

化合物 I g 的制备 化合物 IV g 1.0 g(2.8 mmol)进行格氏加成, 反应结束后用水破坏剩余格氏试剂。用乙酸乙酯提取, 浓缩, 残留物用硅胶 H 加压柱层析, 未得化合物 V g, 而直接得到化合物 I g (100 mg, 8%): mp 228—229℃; Anal C₃₂H₃₂O₃, C 82.50, H 6.86, (Req C 82.73, H 6.94); IR 3400, 3200, 1640, 1580 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.30—6.85(m, 9H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C₄-H), 4.40(dd, 1H, C₁₁-H), 2.60(s, 1H, ≡C-CH₃), 0.56(s, 3H, 18-CH₃)。

化合物 I e 的制备 化合物 V e 0.5 g(1 mmol)溶于 70%

的冰醋酸 7 mL, 于 50℃ 下搅拌 4 h。加饱和碳酸氢钠溶液中和, 用乙酸乙酯提取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状物, 经旋转薄层分离得黄色粉末, 用正己烷-乙酸乙酯得结晶得黄色粉末(185 mg, 37%): mp 121—124℃, Anal C₃₃H₄₁NO₂, C 82.22, H 8.73, N 2.65(Req C 81.94, H 8.54, N 2.89); IR 3400, 1640, 1600 cm⁻¹; ¹H NMR δ 7.06—6.83(dd, 4H, Ar-H), 5.75(s, 1H, C₄-H), 4.36(dd, 1H, C₁₁-H), 2.81(s, 3H, N-CH₃), 1.88(s, 3H, ≡C-CH₃), 0.55(s, 3H, 18-CH₃)。

致谢 药理实验由江苏省计划生育研究所许晔副研究员完成。

参考文献

- 1 Spitz IM, Bardin CM. 抗孕激素作为长效避孕药的展望. 国外医学计划生育分册, 1987;6(1):33
- 2 Etienne-Emile Baulieu, Sheldon J Segal. *The antiprogestone steroid RU-486 and human fertility control*. New York: Plenum Press, 1985;7-44
- 3 Neef G, Wiechert R, Ottow E, et al. 11 β -phenylgonanes and pharmaceutical compositions containing them. *Eur Pat Appl EP* 190 759
- 4 廖清江. 留体生育调节剂. 药学进展, 1988;12(4):193
- 5 Neef G, Eder U, Beier S, et al. 17 α -Alkynyl-3, 3-alkylenedioxy-5 α , 10 α -epoxy-9(11)-estren-17-ol derivatives. *Ger Off DE 3 231 828*
- 6 Teutsch G, Costerousses G. 11 β -Aryl 19-norsteroids. *J Chem Research*, 1983;294
- 7 Belanger A, Philibert D, Teutsch G. Rgio and stereo specific synthesis of 11 β -substituted 19-norsteroids. *Steroids*, 1981;37(4):361
- 8 Neef G, Sauer S, Wiechert R, et al. D-Homo-4, 9, 16-sestratrienes and their antifertility use. *Ger Off DE 3 320 580*

Synthesis and Terminating Early Pregnancy Effect of Mifepristone Derivatives

Zhao Xueqing, Chen Lianzhi, Peng Sixun

Division of Medicinal Chemistry

Seven derivatives of Mifepristone (RU-486) were designed and synthesized from 3-ketal-5(10), 9(11)-estradien-3-one through epoxidation, the addition of 17 α propynyl group and aromatic Grighard agent; and hydrolysis, based on the influences of the electricity and lipophilicity of 11 β -substituents on progestone receptor affinity. Six of them showed antagonistic action to early pregnancy in SD rats. The action of the compound whose 11 β position was replaced by para-(*N*-methyl-*N*-cyclopentyl) amino phenyl group was stronger, but weaker than that of RU-486.

Key words Mifepristone; Antiprogestone; Progestone receptor

计算药学程序包简介

计算药学程序包由下列35个程序组成：(1)两平均值比较的t-检验；(2)平均值与标准值比较的t-检验；(3)配对比较的t-检验；(4)测定值的取舍—Grubbs检验；(5)用Jacobi法求N阶实对称阵的特征值和特征向量；(6)矩阵的条件数；(7)全主元高斯消元法解线性方程组；(8)单因素方差分析；(9)一元线性回归；(10)多元线性回归；(11)逐步回归；(12)两组分系数倍率法；(13)三组分系数倍率法；(14)三波长法；(15)两组分多波长直线回归法；(16)三组分多波长直线回归法；(17)导数法；(18)正交函数法；(19)卡尔曼滤波法；(20)偏最小二乘法；(21)改良单纯形法(实验法)；(22)线性规划法；(23)窗口图解法；(24)混合液设计统计技术；(25)改良单纯形法求算药动学模型参数；(26)高斯-牛顿拟合法求算药动学模型参数；(27)P-矩阵法；(28)数值分类-信息量选取法；(29)系统矩阵逐步组合法；(30)目标转换因子分析法；(31)正交旋转因子分析法；(32)系统聚类分析；(33)线性学习机法；(34)非线性映射法；(35)SIMCA方法。每套共三张软盘，另附CCDOS算例数据各一盘，适用于IBM-PC系列、长城系列及其兼容机。每套收费400元(包括邮费)，需要者请与本刊编辑部联系。本部帐号：中国银行南京城北办830517014000。