

孕酮受体拮抗剂米非司酮衍生物的合成

彭小丽 陈连植¹ 郁通¹

(山西医科大学药学院, 太原 030001; ¹中国药科大学药物化学教研室, 南京 210009)

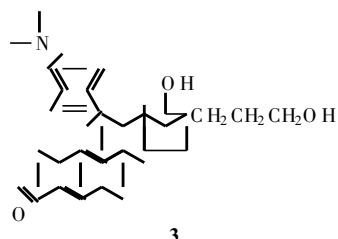
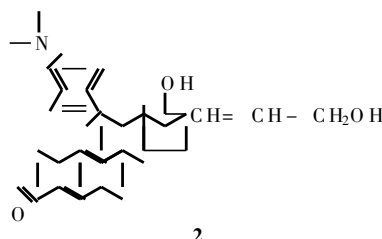
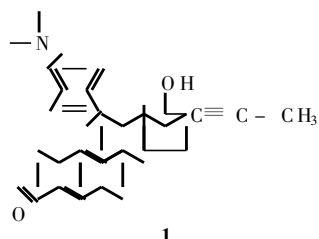
摘要 为寻找单一的孕酮受体拮抗剂, 以米非司酮为先导物, 3-乙撑二氧基-5(10), 9(11) 雌甾二烯-3-酮为原料, 经环氧化、格氏加成、加成、还原、水解 5 步反应, 设计并合成了 8 个目的物及 12 个中间体, 均未见文献报道, 其结构均经红外、核磁及质谱确证。

关键词 米非司酮衍生物; 合成; 孕酮受体拮抗剂

米非司酮 (Mifepristone, 1) 和前列腺素类药物米索前列醇 (Misoprostol) 序贯合并用药, 可停止 49 天内的妊娠, 已成为当今最为成功, 也是唯一有效的抗早孕药物。它对依赖孕酮的肿瘤如乳腺癌, 子宫肌瘤和脑膜瘤等也有很好的治疗作用^[1,2]。

米非司酮为孕酮受体拮抗剂, 同时对糖皮质激素受体也有很强的拮抗副作用, 用于肿瘤治疗因疗程长而影响糖代谢, 所以应用受到限制。在米非司酮结构改造中, 发现 ZK 98734 (2)、ZK 98299 (3) 抗早孕的活性略低于米非司酮, 但抗糖皮质激素作用弱^[2,3]。

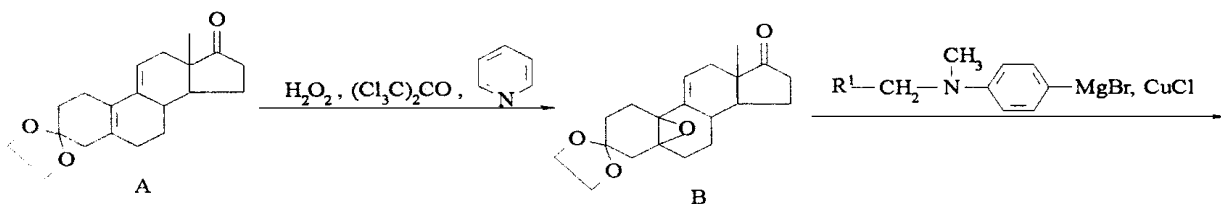
素受体也有很强的拮抗副作用, 用于肿瘤治疗因疗程长而影响糖代谢, 所以应用受到限制。在米非司酮结构改造中, 发现 ZK 98734 (2)、ZK 98299 (3) 抗早孕的活性略低于米非司酮, 但抗糖皮质激素作用弱^[2,3]。



通过构效关系和体内代谢分析, 发现这类拮抗剂抗早孕作用和副作用大小受两种受体 (孕酮受体和糖皮质激素受体) 和两种代谢酶 (去甲基代谢酶和甲基羟基化代谢酶) 的制约^[2,4,5], 为此我们将米非司酮的 11 β -N, N-二甲胺基苯基中的一个甲基的氢由代谢稳定的、体积大的, 且含有电负性不同的基团的苯基取代, 期待增加体内代谢稳定性和选择性地作用孕酮受体。此外, 17 β -丙炔基由亲水性

的丙炔醇基或丙烯醇基取代, 以期增加对孕酮受体的亲和力, 为此设计和合成了 8 个目的物 (I ~ VIII) 及 12 个中间体, 均未见文献报道, 其结构均经红外光谱、核磁共振氢谱和质谱确证。药效待测。丙炔醇类化合物和丙烯醇类化合物的合成路线见 Scheme 1 和 Scheme 2。物理性质和光谱数据见表 1 表 2。

Scheme 1



实验部分

熔点用毛细管法测定,温度计未经校正 红外光谱用 IR-400型光谱仪和 Nicolet impact 410型光谱仪测定,溴化钾压片。¹H核磁共振谱用 ACF-300MHz, Bruker 型核磁共振仪测定, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标 质谱用 Finnigan FTMS-2000仪测定。

3, 3-乙撑二氧-5 α , 10 α -环氧 $\Delta^9(11)$ -雌烯-17-酮 (B, 环氧缩酮)^[6]

双烯缩酮 (A) 36.8 g (0.117 mol), 二氯甲烷 370 ml, 冷至 -20 $^{\circ}\text{C}$, 将 0.9% 的吡啶二氯甲烷溶液 30 mL, 3, 3-乙撑的六氯丙酮二氯甲烷溶液 46 mL, 3, 30% H₂O₂ 16 mL, 分三次, 每次间隔 24 h, 于 -10 $^{\circ}\text{C}$ 以下反应 72 h 分出有机层, 依次用水、5% 硫代硫酸钠、水、饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂 (温度低于 40 $^{\circ}\text{C}$), 残留物用异丙醚 60 mL 重结晶, 得白色固体 25.2 g (66%), mp 154~156 $^{\circ}\text{C}$ (文献^[1] 33%, mp 155~156 $^{\circ}\text{C}$)

1 β -[4-(N-甲基-N-对氟苄基)胺基]苯基-3, 3-乙撑二氧-5 α -羟基 $\Delta^9(10)$ -雌烯-17-酮 (I_b)^[7]

N-甲基-N-对氟苄基对溴苯胺 9 g (0.031 mol), 1, 2-二溴乙烷 5 mL (0.058 mol) 溶于无水乙醚 40 mL, 氮气保护下, 滴入含 Mg 2.36 g (0.097 mol) 的无水乙醚 10 mL 反应液中, 保持微回流反应, 约用时 12 h 滴完, 继续回流反应 0.5 h, 制得格氏试剂 在氮气保护下, 环氧缩酮 (B) 4 g (0.012 mol), 无水 THF 20 mL, 冰盐浴冷至 -5 $^{\circ}\text{C}$, 加入催化量 CuCl, 滴加格氏试剂, 控温在 0 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 继续反应 2 h, 滴加饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯提取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得浅黄色固体, 1.9 g (29%), mp 164~166.5 $^{\circ}\text{C}$ 。 IR (KBr) cm^{-1} : 3500 (C₅-OH), 1740 (C₁₇=O), 1600, 1500 (C=C), 820 (P-Ph); ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.51 (3H, s, C₁₃-CH₃), 2.93 (3H, s, N-CH₃), 3.98 (4H, m, -OCH₂CH₂O-), 4.24 (1H, d, C₁₁-H), 4.35 (1H, s, C₅-OH), 4.43 (2H, s, N-CH₂-Ar), 6.63 (2H, d, N-Ph-3, 5-H), 6.91~7.06 (4H, m, N-Ph-2, 6-H, F-Ph-2', 6'-H), 7.16~7.26 (2H, m, F-Ph-3', 5'-H), 分子式: C₃₄H₄₀FN₂O₄

同法制备化合物 II_b~VI_b, 物理性质和光谱数据见表 1

17 α -[3-(四氢吡喃-2'-基氧代)-1-丙炔基]-1 β -[4-(N-甲基-N-对氟苄基)胺基]苯基-3, 3-乙撑二氧- $\Delta^9(10)$ -雌烯-5 α , 1 β -二醇 (I_a)^[8]

氮气保护下, 于 0 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 将 1.39 mol/L *n*-

LiBu 的正己烷液 8.6 mL (0.012 mol) 滴入 3-(四氢吡喃-2'-基氧代)-丙炔-1 的无水 THF 40 mL 中, 反应 1 h 化合物 I_b 1.45 g (0.003 mol) 的无水 THF 25 mL 液于 0 $^{\circ}\text{C}$ 以下滴入有机锂化合物反应液中, 室温反应 4 h, 滴加饱和氯化铵液水解, 用乙酸乙酯提取, 无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析, 得乳白色固体 1.2 g (74%), mp 114.2~115 $^{\circ}\text{C}$ 。 IR (KBr) cm^{-1} : 3450 (C₅-OH, C₁₇-OH), 1600, 1510 (C=C), 820 (P-Ph); ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.48 (3H, s, C₁₃-CH₃), 2.94 (3H, s, N-CH₃), 3.48~3.60 (1H, br, , 3.90 (5H, m, -OCH₂CH₂O-, , 4.23 (1H, d, C₁₁-H), 4.33 (3H, s, -CH₂O-, C₅-OH), 4.43 (2H, s, N-CH₂-Ar), 4.81 (1H, s, , 6.66 (2H, d, N-Ph-3, 5-H), 6.95~7.05 (4H, m, N-Ph-2, 6-H, F-Ph-2', 6'-H), 7.16~7.21 (2H, m, F-Ph-3', 5'-H), 分子式: C₄₂H₅₂FN₂O₆

同法制备化合物 II_a~IV_a, 物理性质和光谱数据见表 1

1 β -[4-(N-甲基-N-对氟苄基)胺基]苯基-1 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙炔基) $\Delta^{4,9}$ -雌甾二烯-3-酮 (I)

化合物 I_a 0.4 g (5.8 $\times 10^{-4}$ mol), 95% 乙醇 8 mL, 对甲基苯磺酸 0.25 g (2.5 $\times 10^{-3}$ mol), 控制温度于 30 $^{\circ}\text{C}$, 50 $^{\circ}\text{C}$ 各反应 2 h, 倾入 1% 氢氧化钠液中, 乙酸乙酯提取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析, 得黄色晶体 0.3 g (95%), mp 118.5~120 $^{\circ}\text{C}$ 。

IR (KBr) cm^{-1} : 3400 (C₁₇-OH, -OH), 1660, 1640 ($\Delta^{4,9}$ -3-one), 1600, 1510 (C=C), 820 (P-Ph); ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.56 (3H, s, C₁₃-CH₃), 2.96 (3H, s, N-CH₃), 4.36 (3H, s, -CH₂O-, C₁₁-H), 4.44 (2H, s, N-CH₂-Ar), 5.76 (1H, s, C₄-H), 6.68 (2H, br, N-Ph-3, 5-H), 6.97~7.01 (4H, m, N-Ph-2, 6-H, F-Ph-2', 6'-H), 7.16~7.21 (2H, m, F-Ph-3', 5'-H); MS M^+ 539, 分子式: C₃₅H₃₈FN₂O₃

同法制备化合物 II~IV, 物理性质和光谱数据见表 2

17 α -[3-(四氢吡喃-2'-基氧代)-1-丙炔基]-1 β -[4-(N-甲基-N-对氟苄基)胺基]苯基-3, 3-乙撑二氧- $\Delta^9(10)$ -雌烯-5 α , 1 β -二醇 (V_a)

化合物 II_a 0.34 g (4.96 $\times 10^{-4}$ mol), 无水乙醇 12 mL, 适量吡啶, 和 5% Pd-BaSO₄, 室温常压氢化, 通入计量氢气 过滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析,

VI _a	C ₃₃ H ₅₇ NO ₈	84-86	white solid	67	3500(C _{5a} -OH, C _{17a} -OH), 1610, 1510(C=C), 820(P-ph), 750(O-ph)	0.54(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 2.93(3H, s, N-CH ₃), 3.58(1H, m, ) , 4.00(5H, m, -OCH ₂ CH ₂ O-, ) , 4.19(1H, m, C ₁₁ -H), 4.35(3H, m, -CH ₂ O-, C _{5a} -OH), 4.43(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 4.75(1H, s, ) , 5.60(2H, m, -CH=CH-), 6.64(2H, d, N-ph-3, 5-H), 7.01(2H, d, N-ph-2, 6-H), 7.11(4H, s, Me-ph-2', 3', 5', 6'-H)
VI _b	C ₃₄ H ₅₇ F ₃ NO ₈	78-80	white solid	56	3426(C _{5a} -OH, C _{17a} -OH), 1610, 1515(C=C), 820(P-ph)	0.57(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 2.98(3H, s, N-CH ₃), 3.57(1H, m, ) , 3.98(5H, m, -OCH ₂ CH ₂ O-, ) , 4.29(1H, d, C ₁₁ -H), 4.34(3H, m, -CH ₂ O-, C _{5a} -OH), 4.43(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 4.78(1H, s, ) , 5.70(2H, m, -CH=CH-), 6.68(2H, d, N-ph-3, 5-H), 7.04(2H, br, N-ph-2, 6-H), 7.40~7.58(4H, m, F ₃ C-ph-2', 4', 5', 6'-H)

得白色固体 0.3 g (87%), mp 73~75°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3420(C_{5a}-OH, C_{17a}-OH), 1600, 1510(C=C), 820(P-ph); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.54(3H, s, C₁₃-CH₃), 2.92(3H, s, N-CH₃), 3.55(1H, br, ) , 3.90~4.05(5H, m, -OCH₂CH₂O-, ) , 4.22(1H, m, C₁₁-H), 4.33(3H, s, -CH₂O-, C_{5a}-OH), 4.46(2H, s, N-CH₂-Ar), 4.75(1H, s, ) , 5.65(2H, m, -CH=CH-), 6.62(2H, d, N-ph-3, 5-H), 6.95~7.01(4H, m, N-ph-2, 6-H, F-ph-2', 6'-H), 7.16~7.21(2H, m, F-ph-3', 5'-H) 分子式: C₄₂H₅₄FN₂O₆

同法制备化合物 VI_a~VIII_a, 物理性质和光谱数据见表 1

1β-[4-(N-甲基-N-对氟苄基)胺基]苯基-17β-羟基-17α-(3-羟基-1-丙烯基)-Δ^{4,9}雌甾二烯-3-酮(V)的制备

制备方法同化合物 I, 得黄色晶体 (71%), mp 170~173°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3400(C_{17a}-OH, -CH₂O-H), 1650(Δ^{4,9}-3-one), 1610, 1615(C=C), 816(P-ph); ¹H NMR (CDCl₃) δ_{ppm} : 0.62(3H, s, C₁₃-CH₃), 2.99(3H, s, N-CH₃), 4.26(3H, m, -CH₂O-, C₁₁-H), 4.45(2H, s, N-CH₂-Ar), 5.62(1H, d, C₄-H), 5.69~5.77(2H, m, -CH=CH-), 6.65(2H, br, N-ph-3, 5-H), 6.84~7.06(4H, m, N-ph-2, 6-H, F-ph-2', 6'-H), 7.16~7.20(2H, m, F-ph-3', 5'-H) MS M⁺ 541.295622(calc. 541.298673) 分子式: C₃₅H₄₀FN₂O₃

同法制备化合物 VI~VIII, 物理性质和光谱数据见表 2

参考文献

- 李丹, 杨晓波, 于立君等. 米非司酮伍卡前列甲酯栓或米索前列醇终止早孕的临床对比研究. 生殖与避孕, 1996, 16(6): 443
- Spitz IM, Bardin CW. Clinical Pharmacology of Ru486-an antiprogesterone and antigluco-corticoid. *Contraception*, 1993, 48: 403
- 廖清江. 甾体药物的研究开发进展. 中国新药杂志, 1992, 1(4): 55
- Regine Struk-Ware. *Contraception: Newer Pharmacological agents, Devices and Delivery Systems*. New York: The population council center for biomedical research New York, 1992. 117~146
- Pekka Lahteenmaki, Oskari Heikinheimo, Horacio Croxatto, et al. Pharmacokinetics and metabolism of Ru486. *J Steroid Biochem*, 1987, 27(4-6): 859
- 赵学清, 陈连植, 彭司勋. 米非司酮衍生物的合成及其抗早孕

作用. 中国药科大学学报, 1991, 22(3): 133

制备. 华西药学期刊, 1990, 5(1): 27

7 曾庆菊, 王宇辉. 抗孕酮新药 RU486合成研究II 3, 3-乙撑二氧-1β-[4-(N, N-二甲胺基)苯基]Δ^{9,10}-雌烯-5α-羟基-17酮的

8 陈国华, 屠树滋, 廖清江. 孕酮受体拮抗剂 ZK98299类似物的合成. 中国药科大学学报, 1994, 25(3): 131

Tab 2 Physical properties and main signals in IR ¹HNM R and MS spectra of compounds II ~ VIII

No.	Formula	mp(°C)	Property	Yield(%)	IR(KBr) cm ⁻¹	¹ HNM R(CDCl ₃) δppm	MS(M ⁺)
II	C ₃₆ H ₄₁ NO ₃	116.5-118	yellow crystals	32	3400(C ₁₇ -OH, -OH), 1656, 1640 (Δ ^{4,9} -3-one), 1607, 1513 (C=C), 815 (P-ph), 747(O-ph)	0.56(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 3.01(3H, s, N-CH ₃), 4.36(3H, s, -CH ₂ O-, C ₁₁ -H), 4.43(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 5.75(1H, s, C ₄ -H), 6.61(2H, br, N-ph-3, 5-H), 6.91~6.99(2H, m, N-ph-2, 6-H), 7.13~7.17(4H, m, Me-ph-3', 4', 5', 6'-H)	535
III	C ₃₆ H ₄₁ NO ₃	118.5-120	yellow crystals	64	3400(C ₁₇ -OH, -OH), 1660, 1649 (Δ ^{4,9} -3-one), 1606, 1517 (C=C), 820 (P-ph)	0.57(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 2.95(3H, s, N-CH ₃), 4.34(3H, d, -CH ₂ O-, C ₁₁ -H), 4.44(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 5.75(1H, s, C ₄ -H), 6.66(2H, d, N-ph-3, 5-H), 6.97(2H, d, N-ph-3, 6-H), 7.10(4H, s, Me-ph-2', 3', 5', 6'-H)	535
IV	C ₃₆ H ₃₈ F ₃ NO ₃	115-117	yellow crystals	67	3420(C ₁₇ -OH, -OH), 1652, 1644 (Δ ^{4,9} -3-one), 1611, 1514 (C=C), 820 (P-ph)	0.55(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 3.00(3H, s, N-CH ₃), 4.37(3H, s, -CH ₂ O-, C ₁₁ -H), 4.53(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 5.76(1H, s, C ₄ -H), 6.99(3H, br, N-ph-3, 5-H), 7.02(2H, d, N-ph-2, 6-H), 7.42~7.52(4H, m, F ₃ C-ph-2', 4', 5', 6'-H)	589.279450
VI	C ₃₆ H ₄₃ NO ₃	168-170	yellow crystals	92	3400(C ₁₇ -OH, -CH ₂ OH), 1655 (Δ ^{4,9} -3-one), 1615, 1520 (C=C), 820 (P-ph), 750(O-ph)	0.62(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 3.00(3H, s, N-CH ₃), 4.23~4.35(3H, m, -CH ₂ O-, C ₁₁ -H), 4.45(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 5.62(1H, d, C ₄ -H), 5.66~5.77(2H, m, -CH=CH-), 6.59(2H, d, N-ph-3, 5-H), 6.98(2H, d, N-ph-2, 6-H), 7.11~7.18(4H, m, Me-ph-3', 4', 5', 6'-H)	537.320084
VII	C ₃₆ H ₄₃ NO ₃	169-171.5	yellow crystals	50	3400(C ₁₇ -OH, -CH ₂ OH), 1655 (Δ ^{4,9} -3-one), 1617, 1512 (C=C), 823, (P-ph)	0.61(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 2.97(3H, s, N-CH ₃), 4.29(3H, m, -CH ₂ O-, C ₁₁ -H), 4.45(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 5.66(1H, d, C ₄ -H), 5.76(2H, m, -CH=CH-), 6.67(3H, br, N-ph-3, 5-H), 6.99(2H, br, N-ph-2, 6-H), 7.10(4H, s, Me-ph-2', 3', 5', 6'-H)	537.320773
VIII	C ₃₆ H ₄₀ F ₃ NO ₃	166.5-168.5	yellow crystals	75	3400(C ₁₇ -OH, -CH ₂ OH), 1663 (Δ ^{4,9} -3-one), 1610, 1515 (C=C), 820 (P-ph)	0.61(3H, s, C ₁₃ -CH ₃), 2.99(3H, s, N-CH ₃), 4.30(3H, m, -CH ₂ O-, C ₁₁ -H), 4.54(2H, s, N-CH ₂ -Ar), 5.64(1H, d, C ₄ -H), 5.74(2H, m, -CH=CH-), 6.66(2H, d, N-ph-3, 5-H), 6.99(2H, d, N-ph-2, 6-H), 7.41~7.52(4H, m, F ₃ C-ph-2', 4', 5', 6'-H)	591.297312

Synthesis of Progesterone Receptor Antagonist Mifepristone Derivatives

Peng Xiaoli, Chen Lianzhi¹, Yu Tong¹

The Department of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; ¹Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract The aim of the paper is to dissociate the antiprogesterone action and the antigluccorticoid action of mifepristone and to search for new compounds with simple progesterone receptor antagonist. Eight derivatives of mifepristone and twelve important intermediates were designed and synthesized from 3-ketal-5(10), 9(11)-estradien-3-one through epoxidation, the addition of aromatic Grignard agent, addition, reduce and hydrolysis. All these compounds were novel compounds. Their structure were confirmed by IR, ¹HNM R and MS spectra.

Key words Mifepristone derivative; Synthesis; Progesterone