

含有脂环的三苯乙烯化合物的合成和抗雌激素受体活性的研究

徐柏玲¹, 郭宗儒^{1*}, 王乃功², 关慕贞², 梁晓天¹, 褚凤鸣¹

(中国医学科学院·中国协和医科大学药物研究所, 1. 合成室, 2. 药理室, 北京 100050)

摘要: 目的 为寻找高效低毒的雌激素受体拮抗剂, 设计合成了新结构骨架的三苯乙烯类化合物。方法 通过 Mc Murry 反应得到三苯乙烯中间体, 再经醚化反应得到目的物。通过抗小鼠子宫增生实验测定化合物的拮抗活性, 竞争性结合雌激素受体实验测定化合物对受体的亲和力。结果 本文共合成了 35 个新化学实体, 并利用 X 射线晶体衍射和氢谱确定了化合物的构型。结论 所有化合物均能与受体结合 ($IC_{50} < 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 其中化合物 35 与受体的亲和力最大。某些化合物抑制子宫的增长, 表现为拮抗作用; 有的则促进子宫的增长, 表现为激动作用。其中化合物 14 和 27 对子宫的抑制作用强于或相当于他莫昔芬, 有待进一步研究。

关键词: 抗雌激素受体活性; 三苯乙烯

中图分类号: R914.5; R977.1

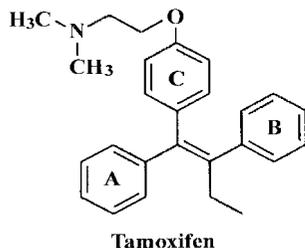
文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2001)03-0179-06

乳腺癌占女性恶性肿瘤发病率的首位。研究表明^[1,2]约有三分之一乳腺癌患者有雌激素受体依赖性, 因此在使用化疗药物的同时需调节雌激素水平或使用雌激素受体拮抗剂。雌激素受体拮抗剂是治疗乳腺癌的一个重要途径。他莫昔芬 (tamoxifen) 是三苯乙烯型非甾体雌激素受体拮抗剂的典型代表, 为临床广泛使用的抗癌药^[3], 然而长期应用会引起毒副作用和抗药性^[4], 因此研制特异性的雌激素受体拮抗剂有重要意义。

构效关系研究表明^[5,6], 三苯乙烯类化合物是 3 个苯环与双键相连构成这类化合物的基本骨架, 苯环上带有叔胺的碱性侧链。本文设计了新结构类型化合物(I, II, III), 其特征是含有叔胺侧链的苯环 C 与脂环呈 E 型或 Z 型配置, 相当于他莫昔芬的苯环 C 与乙基呈 E 构型, 这种骨架既保证了中间区域的疏水性, 又使得分子的空间配置与他莫昔芬有相似性。

在合成目的物的过程中, 还得到了一种双键转位的三苯类化合物(IV)。



本文采用取代的二苯酮与取代的二氢萘酮或茚

酮在 Mc Murry 试剂的还原作用下, 生成中间体 (V), 再经醚化得目标化合物共 35 个。其合成路线见图 1, 结构见表 1, 2。其结构经氢谱和质谱确证, 数据略(其数据可向本刊函索)。

由于 Mc Murry 反应的立体选择性不高, Z, E 异构体的比例近 1:1, 本文采用重结晶和色谱法对目的化合物进行分离, 得到 25 个单一构型化合物, 但有少部分目的物未能分开。

以 NaH 为 Lewis 碱进行醚化反应, 会发生双键的移位, 双键由环外转移至环内, 生成 3,4-二氢萘化合物。这是由于 NaH 能够夺去四氢萘丙位的氢而生成碳负离子 [A], 然后电荷转移生成较稳定的碳负离子 [B], 水解得 3,4-二氢萘化合物(图 2)。

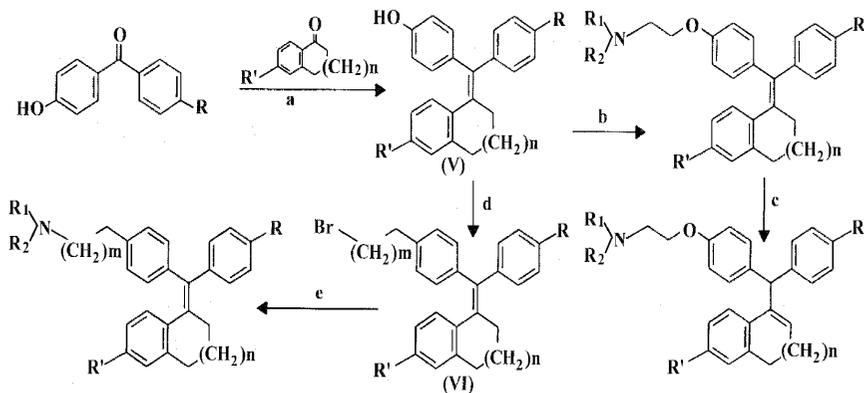
Tab 1 Structures of the target compounds 1 - 21

| No. | I/II | n | m | R ₁ = R ₂ | No. | I/II | n | m | R ₁ = R ₂ |
|-----|------|---|---|----------------------------------|-----|------|---|---|----------------------------------|
| 1 | I | 0 | 2 | -(CH ₂) ₅ | 2 | II | 0 | 2 | -(CH ₂) ₅ |
| 3 | I | 0 | 2 | -(CH ₂) ₄ | 4 | II | 0 | 2 | -(CH ₂) ₄ |
| 5 | I | 0 | 2 | CH ₃ | 6 | II | 0 | 2 | CH ₃ |
| 7 | I | 0 | 2 | C ₂ H ₅ | 8 | II | 0 | 2 | C ₂ H ₅ |
| 9 | I | 1 | 2 | -(CH ₂) ₄ | 10 | II | 1 | 2 | -(CH ₂) ₄ |
| 11 | I | 1 | 2 | CH ₃ | 12 | II | 1 | 2 | CH ₃ |
| 13 | I | 1 | 2 | C ₂ H ₅ | 14 | II | 1 | 2 | C ₂ H ₅ |
| 15 | I | 1 | 2 | -(CH ₂) ₅ | 16 | I,II | 1 | 4 | -(CH ₂) ₄ |
| 17 | I,II | 1 | 4 | C ₂ H ₅ | 18 | I | 1 | 5 | -(CH ₂) ₄ |
| 19 | I | 1 | 5 | C ₂ H ₅ | 20 | I,II | 1 | 6 | -(CH ₂) ₄ |
| 21 | I,II | 1 | 6 | C ₂ H ₅ | | | | | |

收稿日期: 2000-04-25

作者简介: 郭宗儒, 男, 教授, 博士生导师。

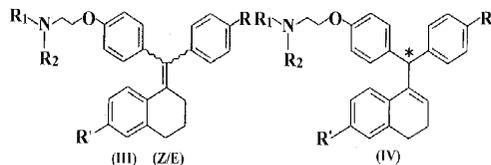
* 通讯作者 Tel: (010) 63165249, Fax: (010) 63017757



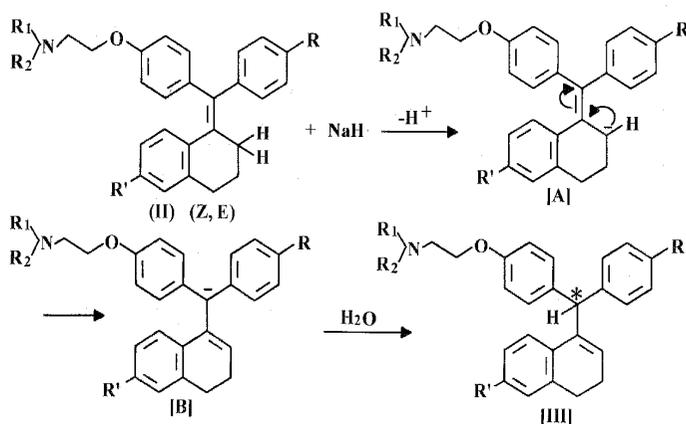
Reagents : (a) Zn/ TiCl₄ ; (b) NaH/ DMF, 80 °C or K₂CO₃/ butanone, reflux, ClCH₂CH₂NR₁ ; (c) BBr₃/ CH₂Cl₂, - 15 °C ; (d) NaOH, N(Bu)₄HSO₄, Br(CH₂)_mBr ; (e) HN(C₂H₅)₂ or pyrrole, C₂H₅OH, 100 °C, 2atm

Scheme 1 Route of synthesis of the title compounds

Tab 2 Structures of the target compounds 22 - 35



| No. | C | R | R' | R ₁ = R ₂ | No. | D | R | R' | R ₁ = R ₂ |
|-----|-----|------------------|------------------|----------------------------------|-----|-----|------------------|------------------|----------------------------------|
| 22 | III | H | OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ | 29 | III | OCH ₃ | OCH ₃ | C ₂ H ₅ |
| 23 | III | H | OCH ₃ | -(CH ₂) ₄ | 30 | IV | H | H | CH ₃ |
| 24 | III | H | OCH ₃ | CH ₃ | 31 | IV | H | OCH ₃ | -(CH ₂) ₄ |
| 25 | III | H | OCH ₃ | C ₂ H ₅ | 32 | IV | H | OCH ₃ | CH ₃ |
| 26 | III | OCH ₃ | OCH ₃ | -(CH ₂) ₅ | 33 | IV | H | OCH ₃ | C ₂ H ₅ |
| 27 | III | OCH ₃ | OCH ₃ | -(CH ₂) ₄ | 34 | IV | OCH ₃ | OCH ₃ | CH ₃ |
| 28 | III | OCH ₃ | OCH ₃ | CH ₃ | 35 | IV | H | HO | -(CH ₂) ₄ |

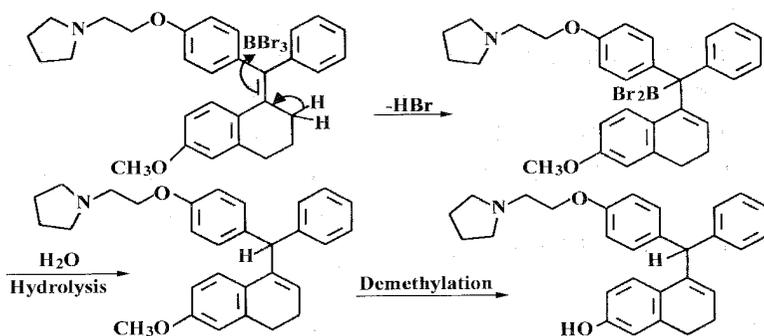


Scheme 2 The possible mechanism of isomerization of tetrahydronaphthalenes in the presence of NaH

由于双键的异构化,产生了手性碳,化合物由几何异构变成旋光异构,并且增加了分子的柔性。本文未能将对映体拆分。

当用 BBr₃/ CH₂Cl₂ 对化合物 (Z,E)-6-甲氧基-1-{1-[4-(2-吡咯烷基)乙氧基]苯基-1-苯基}亚甲基

[1,2,3,4]四氢萘脱甲基时,未得到预期的羟基目的物,而得到双键移位至环内的脱甲基化合物。推测该异构化的历程是: BBr₃ 与双键加成, 脱去 HBr, 双键转移至环内, 与此同时甲氧基脱去甲基生成羟基化合物(图 3)。



Scheme 3 The possible mechanism of isomerization of tetrahydronaphthalenes in the presence of BBr_3

为确证产生的非对称烯烃的构型,首先用 X 射线晶体衍射确定 1 和 2 的构型分别为 Z 和 E(图 1);晶胞参数如下: $a = 1.4113 \text{ nm}$, $b = 0.9851 \text{ nm}$, $c = 1.7385 \text{ nm}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 100.311^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ (degrees)。然后根据 E/Z 型氢谱特征峰的化学位移确定其他化合物的构型。

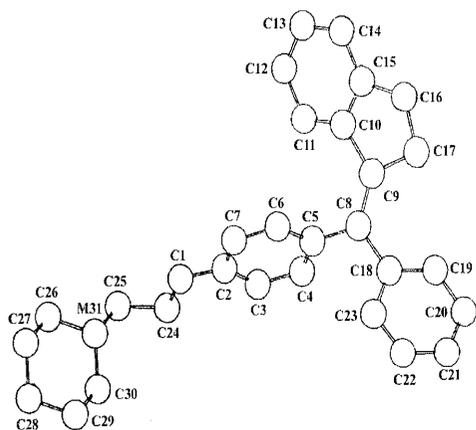
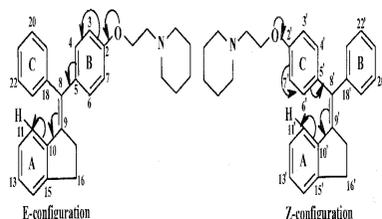


Fig 1 X ray crystallography of compound 1 with the hydrogen atoms omitted



对 27 个目的物进行了雌激素受体竞争抑制实验,结果表明均能与受体结合 ($IC_{50} < 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$),其中 35 ($IC_{50} 1.07 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的亲合力最大,是相应的甲氧基取代物 31 ($IC_{50} 5.8 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的 50 倍,提示 4 位羟基对结合的重要性。对 30 个目的物进行了抗小鼠子宫增重实验,结果显示某些化合物抑制子宫的增长,表现为拮抗作用;有

比较 1 和 2 的 $^1\text{H NMR}$ 谱可以看出,2 的 $\delta_{H_{11}}$ (6.37) 和 δ_{OCH_2} (4.10) 峰的 δ 值均小于 1 ($\delta_{H_{11}} = 6.52$, $\delta_{\text{OCH}_2} = 4.14$) 相应的氢,推测化学位移处于高场的 2 为 E 式异构体,理由如下:

(i) 两种异构体的 11-位氢均处于苯环 C 的屏蔽区,因此,在 $^1\text{H NMR}$ 谱中芳区最高场的化学位移是 11-位氢。

(ii) E 式异构体的 B 环上的氧原子与苯环的 $p\pi$ 共轭效应使氧原子的电子云经反式共轭链可顺利传导至 11-位氢,11-位氢的电子云密度增大,化学位移向高场移动。

(iii) Z 式异构体的 C 环的烷氧基与苯环因处于顺式构型不能顺利地传导至 11-位氢,因此对 11-位氢的电子云密度的影响弱于 E 式,因而化学位移比 E 型处于较低场。

所以,在一对立体异构体中, $\delta_{H_{11}}$ 值小者为 E 型, $\delta_{H_{11}}$ 值大者为 Z 型。因此可采用 $\delta_{H_{11}}$ 和 δ_{OCH_2} 峰的 δ 值判断化合物的构型。

的则促进子宫的增长,表现为激动作用。其中 14 在 $9.72 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,抑制率为 78.9%;27 在 $4.26 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,抑制率为 62.9%,而他莫昔芬在 $8.07 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,抑制率为 43.9%。

实验部分

熔点用 Yanaco 显微熔点仪测定,温度未校正。核磁共振仪为 Varian Mercury 300 型和 Bruker AM

500 型, TMS 为内标。质谱仪为 ZAB-2F 型。红外光谱仪为 Perkin-Elmer-683 型, KBr 压片。柱色谱分离用硅胶 H, 薄层色谱用硅胶 GF254 均为青岛海洋化工厂产品。所用试剂为化学纯或分析纯。¹H NMR 的测定溶剂为 CDCl₃, 除注明外, 均为 500 MHz 核磁仪测定。

1 (Z,E)-1-[1-(4-羟基)苯基-1-苯基]亚甲基[2,3]二氢茛 (Va)^[7]

在氮气下, 向三口瓶中加入锌粉(10.4 g, 0.16 mol), 电炉加热 15 min, 降至室温, 加入无水 THF 120 mL, 冰盐浴冷却至 -15 °C, 慢慢滴入四氯化钛(9 mL, 0.08 mol), 滴毕, 回流 2 h。降至室温, 滴入 1-茛酮(2.64 g, 20 mmol) 和 4-羟基二苯酮(3.96 g, 20 mmol) 的 THF 溶液 35 mL, 滴毕, 回流 2 h 降至室温, 倾入到 10% 的碳酸钾溶液 210 mL 中, 放置过夜, 滤除黑色沉淀, 用 THF 500 mL 洗涤沉淀, 合并滤液与洗液, 蒸去 THF, 水层用乙醚萃取(200 mL × 3), 合并有机相。浓缩后 VLC 分离(石油醚/乙酸乙酯 20:1) 得黄色固体 5.2 g, 收率: 87.1%。¹H NMR: 2.82 (2H, brs, =-CH₂), 2.85 (2H, brs, ArCH₂), 4.75 (1H, brs, OH), 6.64 - 6.72 (3H, m, ArH), 6.98 - 7.05 (3H, m, ArH), 7.11 - 7.23 (7H, m, ArH); MS: 298 (M⁺, 100), 183 (20); IR: 3366, 1608, 1510, 1263 (用此法合成了中间体 Vb-Vd)。

2 (Z,E)-1-[1-(4-羟基)苯基-1-苯基]亚甲基[1,2,3,4]四氢萘 (Vb)

淡黄色固体 (Z/E = 1/1), 产率: 60%, mp 139 - 142 °C。¹H NMR (Z/E = 1/1): 1.85 (2H, m, CH₂), 2.50, 2.55 (2H, twot, J = 6.5, =-CH₂), 2.81 (2H, t, J = 6.5, ArCH₂), 4.58, 4.66 (1H, two brs, OH), 6.60 (1H, m, ArH), 6.62 (1H, t, ArH), 6.78 (2H, m, ArH), 6.88 (1H, m, ArH), 7.01 - 7.32 (9H, m, ArH); MS: 312 (M⁺, 100); IR: 3408, 1607, 1508, 1441, 1234。

3 (Z,E)-6-甲氧基-1-[1-(4-羟基)苯基-1-苯基]亚甲基[1,2,3,4]四氢萘 (Vc)

产率: 42.5%, 苯重结晶得白色固体, mp 168 - 175 °C。¹H NMR: 1.84 (2H, m, CH₂), 2.52 (2H, t, J = 6.5, =-CH₂), 2.80 (2H, t, J = 6.5, ArCH₂), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.74 (1H, brs, OH), 6.31 (1H, dd, J₁ = 8.5, J₂ = 2.5, ArH), 6.61 (1H, d, J = 2.5, ArH), 6.63 - 6.80 (3H, m, ArH), 7.03 - 7.06 (4H, m, ArH), 7.12 - 7.16 (3H, m, ArH); MS: 342 (M⁺, 100); IR: 3354, 1608, 1506, 1257, 1238。

4 (Z,E)-6-甲氧基-1-[1-(4-羟基)苯基-1-(4-甲氧基)苯基]亚甲基[1,2,3,4]四氢萘 (Vd)

淡黄色固体, 产率: 58.3%, mp 152 - 156 °C。¹H NMR: 1.83 (2H, m, CH₂), 2.49 (2H, t, J = 6.5, =-CH₂), 2.79 (2H, t, J = 6.5, ArCH₂), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.76 (3H, s, OCH₃), 6.34 (1H, dd, J₁ = 9.0, J₂ = 3.0, ArH), 6.60 (1H, d, J = 2.0, ArH), 6.69 (2H, d, J = 6.5, ArH), 6.75 - 6.79 (3H, m, ArH), 6.93 (2H, d, J = 7.0, ArH), 7.04 (2H, d, ArH); MS: 372 (M⁺, 100); IR: 3385, 1606, 1508, 1244, 1168。

5 (Z,E)-1-[1-[4-(4-溴)丁氧基]苯基-1-苯基]亚甲基[1,2,3,4]四氢萘 (Vla)^[8]

酚羟基化合物 (Va) (937 mg, 3 mmol), 1,4-二溴丁烷 6 mL, 硫酸氢四丁铵 60 mg 和 (1.0 mol · L⁻¹) NaOH 6 mL, 混合物回流 12 h。降至室温, 加入乙醚 20 mL, 分出有机层, 水层乙醚萃取, 合并有机相, 蒸除溶剂。石油醚-CH₂Cl₂ (10:1) 柱色谱分离, 得白色固体 1.04 g, 收率: 77.5%, mp 80 - 84 °C。¹H NMR (300 MHz) (Z/E = 1:1): 1.81 - 1.95 (4H, m, 2CH₂), 2.05 (2H, m, CH₂), 2.53 (2H, m, =-CH₂), 2.78 (2H, t, J = 6.6, ArCH₂), 3.49 (2H, t, CH₂Br), 3.93, 4.00 (各 1H, 2t, J = 6.0, OCH₂), 6.63 - 7.34 (13H, m, ArH); MS: 448 (M⁺, 100) (用此法合成了 Vb, Vc)。

6 (Z,E)-1-[1-[4-(5-溴)戊氧基]苯基-1-苯基]亚甲基[1,2,3,4]四氢萘 (Vlb)

白色固体, 85 - 90 °C, 收率: 76.7%。¹H NMR (300 MHz) (Z/E = 5:1): 1.66 (2H, m, CH₂), 1.85 (4H, m, 2CH₂), 1.96 (2H, m, CH₂), 2.50 (2H, t, =-CH₂), 2.81 (2H, t, J = 6.6, ArCH₂), 3.43 (2H, t, BrCH₂), 3.90, 3.97 (2H, 2t, OCH₂), 6.64 - 7.32 (13H, m, ArH); MS: 460 (M⁺, 100)。

7 (Z,E)-1-[1-[4-(6-溴)己氧基]苯基-1-苯基]亚甲基[1,2,3,4]四氢萘 (Vlc)

白色固体, 收率: 87.7%。¹H NMR (300 MHz) (Z/E 1/1): 1.39 (4H, m, 2CH₂), 1.64 - 1.78 (6H, m, 3CH₂), 2.35 - 2.45 (2H, 2t, =-CH₂), 2.68 (2H, t, J = 6.6, ArCH₂), 3.30 (2H, 2t, BrCH₂), 3.76, 3.84 (2H, 2t, J = 6.3, OCH₂), 6.52 - 7.22 (13H, m, ArH); MS: 476 (M⁺, 100)。

8 (Z)-1-[1-[4-(2-哌啶基)乙氧基]苯基-1-苯基]亚甲基[2,3]二氢茛 (化合物 1), (E)-1-[1-[4-(2-哌啶基)乙氧基]苯基-1-苯基]亚甲基[2,3]二氢茛 (化合

物 2)^[9] (方法 1)

氮气保护和搅拌下, 化合物 (Va) (3.75 mmol) 1.12 g, 丁酮 30 mL 和无水碳酸钾 2.07 g (15 mmol) 混合物中, 一次加入 (4.5 mmol) 1-(2-氯乙基)-哌啶盐酸盐 829 mg, 回流 10 h。通法处理, VLC 分离 (CHCl₃-CH₃OH 80:1) 得淡黄色油状物 1.20 g, 收率: 78.1%。取 800 mg 用石油醚-丙酮-三乙胺 (100:2:1) 经柱色谱分离, 得化合物 1, 360 mg, 其盐酸盐 mp 145 - 148 °C; 化合物 2, 250 mg, 其盐酸盐 mp 148 - 151 °C。

9 化合物 (3) 和 (4)

VLC 分离得淡黄色油状物, 收率: 80.3%。取 1.0 g 用石油醚-丙酮-三乙胺 100:4:2 经柱色谱分离, 得化合物 3, 320 mg, 其盐酸盐 mp 112 - 117 °C; 化合物 4, 210 mg, mp 68 - 71 °C。

10 (Z)-1-{1-[4-(2-二甲氨基)乙氧基]苯基-1-苯基}亚甲基[2,3]二氢茛(化合物 5), (E)-1-{1-[4-(2-二甲氨基)乙氧基]苯基-1-苯基}亚甲基[2,3]二氢茛(化合物 6)^[9] (方法 2)

氮气保护下, 氢化钠 (1.96 g, 65.3 mmol) 和化合物 (Va) (1.3 g, 4.35 mmol) 的 DMF 溶液 20 mL, 搅拌 10 min, 补加 DMF 20 mL, 油浴升至 80 °C, 依次加入 (6.53 mmol) 2-二甲氨基氯乙烷盐酸盐 940 mg, 反应 1.5 h。通法处理, 石油醚-三乙胺 (20:1) VLC 分离, 分别得化合物 5, 390 mg, 收率: 24.3%, mp 86 - 88 °C; 化合物 6, 640 mg, 收率: 39.9%, mp 97 - 99 °C。烷胺基侧链为哌啶或吡咯环时用方法 1 制备, 侧链为二甲胺基或二乙胺基时用方法 2 制备。

11 化合物 (7) 和 (8)

VLC 分离得黄色油状液, 收率: 42.5%。取 270 mg 用石油醚-丙酮-三乙胺 (100:2:1) 经柱色谱分离, 得化合物 7 90 mg; 化合物 8 140 mg。

12 化合物 (9) 和 (10)

VLC 分离得淡黄粘稠液体, 产率: 80.0%。取 250 mg 用石油醚-丙酮-三乙胺 (100:2:2) 经柱色谱分离, 得化合物 9, 50 mg, 其盐酸盐 mp 118 - 121 °C; 化合物 10 100 mg, mp 96 - 98 °C。

13 化合物 (11), (12) 和 (30)

VLC 分离得黄色粘稠液体, 产率: 66.5%。取 220 mg 用石油醚-丙酮-三乙胺 (100:4:2) 经柱色谱分离, 得化合物 11, 30 mg, 其盐酸盐 mp 163 - 166 °C; 化合物 12 15 mg; 化合物 30 90 mg, 其盐酸盐 mp 113 - 116 °C。

14 化合物 (13) 和 (14)

黄色粘稠液体, 产率: 80.4%。取 710 mg 用石油醚-丙酮-三乙胺 (100:2:2) 柱色谱分离, 得化合物 13 160 mg, 其盐酸盐 mp 131 - 134 °C; 化合物 14 220 mg, 其盐酸盐 mp 152 - 154 °C。

15 化合物 (15)

淡黄粘稠物, 产率: 89.2%。正己烷重结晶得白色固体, mp 74.5 - 77.5 °C。

16 化合物 (16)

淡黄粘稠液体, 产率: 91.8%。

17 化合物 (17)

淡黄粘稠液体, 产率: 74.7%。(Z/E=1:1)。

18 化合物 (18) 和 (32)

化合物 18 130 mg, 收率: 10.5%; 化合物 32 400 mg, 收率: 32.3%, 其盐酸盐 mp 117 - 122 °C。

19 化合物 (19) 和 (33)

石油醚-丙酮-三乙胺 (100:6:2) 柱色谱分离, 分别得化合物 19 420 mg, 收率: 31.7%; 化合物 33 520 mg, 收率: 39.3%, mp 112 - 115 °C。

20 化合物 (20)

淡黄粘稠液体, 产率: 96.5%。

21 化合物 (21)

淡黄粘稠液体, 产率: 66.7%。

22 化合物 (22) 和 (34)

VLC 分离得油状物, 收率: 55.2%。取 240 mg 用石油醚-三乙胺 (5:1) 制备薄层色谱分离, 得化合物 22 110 mg; 化合物 34 80 mg。

23 化合物 (23)

VLC 分离得油状物, 收率: 73.8%。

24 (Z)-1-{1-[4-(4-吡咯烷基)丁氧基]苯基-1-苯基}亚甲基[1,2,3,4]四氢萘(化合物 24)^[8]

向封管中加入化合物 (VIa) (224 mg, 0.5 mmol), 吡咯烷 1 mL 和乙醇 5 mL, 升温至 100 °C, 加热 4 h。蒸去乙醇, 用乙酸乙酯 30 mL 溶解, 水洗, 无水硫酸钠干燥。蒸除乙酸乙酯, 用石油醚-丙酮-三乙胺 (100:5:1) 加压柱色谱分离, 得棕色粘稠液 160 mg, 加入正己烷, 冷却, 析出白色固体, 收率: 73.1%, mp 83 - 86 °C。用此法合成化合物 25 - 29。

25 化合物 (25)

黄色粘稠液, 收率: 97.1%, 其盐酸盐 mp 85 - 91 °C。

26 化合物 (26)

黄色粘稠液, 收率: 92.0%, 其盐酸盐 mp 65 - 69 °C。

27 化合物 (27)

黄色粘稠液, 收率: 88.2%, 其盐酸盐 mp 132 - 138 °C。

28 化合物(28)

黄色粘稠液,收率:96.2%。

29 化合物(29)

黄色粘稠液,收率:88.4%。

30 6-甲氧基-1-[1-[4-(2-吡咯烷基)乙氧基]苯基]-1-苯基]甲基[3,4]二氢萘(化合物31)^[10]

在氮气保护下,化合物17(600 mg, 1.36 mmol)的CH₂Cl₂溶液(40 mL),置于冰盐浴(-15℃)中搅拌,滴入BBr₃的CH₂Cl₂溶液(1.0 mol·L⁻¹, 6.8 mL),反应2 h。倾入到有冰的饱和碳酸氢钠溶液中,搅拌0.5 h, CH₂Cl₂萃取,无水硫酸钠干燥。石油醚-丙酮-三乙胺(100:6:2)柱色谱分离,得白色固体粉末160 mg,收率:26.7%, mp 105 - 108℃。

31 化合物(35)

制备方法同化合物30。为白色固体粉末,收率:26.9%, mp 92 - 95℃。IR: 3423, 1608, 1575, 1508, 1450, 1246。

REFERENCES:

- [1] Dickson RB, Lippman ME. Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma [J]. *Endocr Rev*, 1987, 8(1): 29 - 43.
- [2] Davidson NE, Lippman, ME. The role of estrogens in growth regulation of breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol*, 1989, 1(1): 89 - 111.
- [3] Lerner LJ, Jordan VC. Development of antiestrogen and

their use in breast cancer. Eighth Cain memorial award lecture [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(14): 4177 - 4189.

- [4] Malfetano JH. Tamoxifen-associated endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients [J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 39(1): 82 - 84.
- [5] Murphy CS, Jordan VC. Structural components necessary for the antiestrogenic activity of tamoxifen [J]. *J Steroid Biochem*, 1989, 34(1-6): 407 - 411.
- [6] Foster AB, Jarman M, Leung Or T, et al. Hydroxy derivatives of tamoxifen [J]. *J Med Chem*, 1985, 28(10): 1491 - 1497.
- [7] Mc Murry JE. Carbonyl-coupling reactions using low-valent titanium [J]. *Chem Rev*, 1989, 89(7): 1513 - 1524.
- [8] Harcastle IR, Rowlands MG, Grimshaw RM, et al. Homologs of idoxifene: variation of estrogen receptor binding and calmodulin antagonism with chain length [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(4): 999 - 1004.
- [9] Jones CD, Jevnikar MG, Pike AJ, et al. Antiestrogens. 2. Structure-activity studies in a series of 3-aryl-2-arylbenzo[b]thiophene derivatives leading to [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[b]thiophen-3-yl][4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]methanone hydrochloride (LY156758), a remarkably effective estrogen antagonist with only minimal intrinsic estrogenicity [J]. *J Med Chem*, 1984, 27(8): 1057 - 1066.
- [10] Palkowitz AD, Glasebrook AL, Thrasher KJ, et al. Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: A novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator [J]. *J Med Chem*, 1997, 40(10): 1407 - 1416.

SYNTHESIS OF TRIPHENYLETHYLENE WITH ALIPHATIC CYCLIC MOIETY AND ITS ANTAGONISM ON ESTROGEN RECEPTOR

XU Bai-ling¹, GUO Zong-ru¹, WANG Nai-gong², GUAN Mu-zhen², LIANG Xiao-tian¹, CHU Feng-ming¹

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, 1. Department of Synthetic Medicinal Chemistry, 2. Department of Pharmacology, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: AIM In order to improve the biological activity and reduce the side effects and toxicity, a series of novel estrogen receptor antagonists were designed. **METHODS** The key triphenylethylene intermediates were obtained by the McMurry reaction. The target compounds were prepared by etherification. The binding affinities of the target compounds for the estrogen receptor in rat uterine cytosol were measured by a competitive binding assay and their estrogen agonistic/antagonistic properties were investigated in the 3-day uterine weight assay in the immature rats. **RESULTS** Thirty-five new compounds have been synthesized and their geometric configuration were determined by X-ray crystallography and ¹H NMR spectral data. **CONCLUSION** All of the test compounds showed affinity for the estrogen receptor (IC₅₀ < 10⁻⁶ mol·L⁻¹), especially compound 35 with IC₅₀ 1.07 × 10⁻⁸ mol·L⁻¹. Some compounds are antagonists, inhibiting uterus growth; others are agonists, promoting uterus growth. Compounds 14 and 27 are superior antagonists to tamoxifen.

KEY WORDS: antagonism on estrogen receptor; triphenylethylene