

發明專利說明書

200531977

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94107888

※申請日期：94年03月15日

※IPC分類：C07J 43/00,

一、發明名稱：

A61K 31/58,

(中) 黃體酮受體調節劑

A61P 15/18

(英) Progesterone receptor modulators

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 艾克佐諾貝爾公司

(英) AKZO NOBEL N.V.

代表人：(中) 1. 赫 派格特 2. 哈荷 夸克

(英) 1. PEGT, H. 2. KRAAK, H.

地址：(中) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號

(英) Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 瓊恩斯 漢默斯瑪

(英) HAMERSMA, JOHANNES ANTONIUS MARIA

國籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

2. 姓名：(中) 尤漢 雷印可

(英) REWINKEL, JOHANNES BERNARDUS MARIA

國籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2004/03/25 ; 04101241.0 有主張優先權

發明專利說明書

200531977

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94107888

※申請日期：94年03月15日

※IPC分類：C07J 43/00,

一、發明名稱：

A61K 31/58,

(中) 黃體酮受體調節劑

A61P 15/18

(英) Progesterone receptor modulators

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 艾克佐諾貝爾公司

(英) AKZO NOBEL N.V.

代表人：(中) 1. 赫 派格特 2. 哈荷 夸克

(英) 1. PEGT, H. 2. KRAAK, H.

地址：(中) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號

(英) Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭 NETHERLANDS

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓名：(中) 瓊恩斯 漢默斯瑪

(英) HAMERSMA, JOHANNES ANTONIUS MARIA

國籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

2. 姓名：(中) 尤漢 雷印可

(英) REWINKEL, JOHANNES BERNARDUS MARIA

國籍：(中) 荷蘭

(英) NETHERLANDS

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2004/03/25 ; 04101241.0 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於避孕、激素替代治療（HRT）和婦科疾病之治療，以及癌症和其它疾病中之輔佐治療的領域。

本發明提供新穎之黃體酮受體調節類固醇，其對黃體酮受體具有激動和拮抗之調節活性，本發明亦提供此種類固醇之製備方法，及其於治療法中之用途。

【先前技術】

胞內受體為一類涉及調控基因轉錄之構造上相近的蛋白質。類固醇受體為這些受體之一種次組，包括：黃體酮受體（PR）、雄性素受體（AR）、雌激素受體（ER）、腎上腺促糖皮質激素受體（GR）和礦物皮質酮受體（MR）。基因調控需要胞內受體及相對應的配體，此種配體能以使基因轉錄生效之方式選擇性地結合至該受體上。

已知黃體酮受體調節劑（黃體激素和抗黃體激素）在女性健康中扮演著重要角色。PR之天然配體為類固醇激素黃體酮，但現已合成亦可作為配體之合成化合物（見，如：Jones，等之美國專利第5,688,810號）。

目前，黃體激素廣泛用於激素避孕及HRT中。黃體激素之其它重要臨床應用為治療婦科疾病（如：子宮內膜組織異位、痛經、機能障礙性子宮出血、嚴重經前症候群）、乳癌、熱潮紅和情緒障礙，及IVF期間之黃體支持治療。另外，黃體酮可與其它激素及／或其它治療一起施用

(2)

，包括，但不限於：化療劑（如：細胞毒性劑和細胞抑制劑）、免疫修改劑（如：干擾素和介白素）、生長激素或其它細胞激素，激素治療、手術和放射治療。

目前之類固醇類黃體激素已被證明為相當安全，且耐受性良好。然而，有時亦有些由這些類固醇類黃體激素（不論是由其單獨引起，或與雌激素類化合物一起造成）所造成之副作用（如：乳房壓痛、頭痛、抑鬱和體重增加）的報導。另外，一種受體之類固醇類配體通常會與其它類固醇類受體具交叉反應性。許多黃體激素亦可結合至，如：雄激素受體上，反之，許多抗黃體激素對腎上腺促糖皮質激素受體亦具親和力。

如：WO 99/25360 和 WO 97/49407 中之描述，抗黃體激素加上黃體激素可用於避孕和激素替代治療中。因此，尋找可在一種分子內同時具有黃體激素和抗黃體激素性質的化合物將會有所助益。

WO 99/45022 中描述對黃體酮受體具有拮抗或激動活性的 20-酮基-11 β -芳基類固醇。在 WO 99/45022 中所揭示之多種化合物中有三或四種化合物同時具有黃體酮拮抗或激動劑活性。這些化合物中無一在位置 16 中具有取代基；在位置 17 α 中，其具有一乙醯氧基、乙醯氧甲基，或甲氧甲基取代基。

EP 349481 中所描述之化合物在位置 11 β 中含有一 4-[(3-吡啶基)苯基]取代基，而在位置 16 中無取代基；這些化合物在位置 17 中均不具有環丙羰基或環丙烯羰

(3)

基，且在位置 17 中亦不具有螺環烷酮或螺環烯酮。

EP 349481 之化合物僅具有抗黃體激素性質。

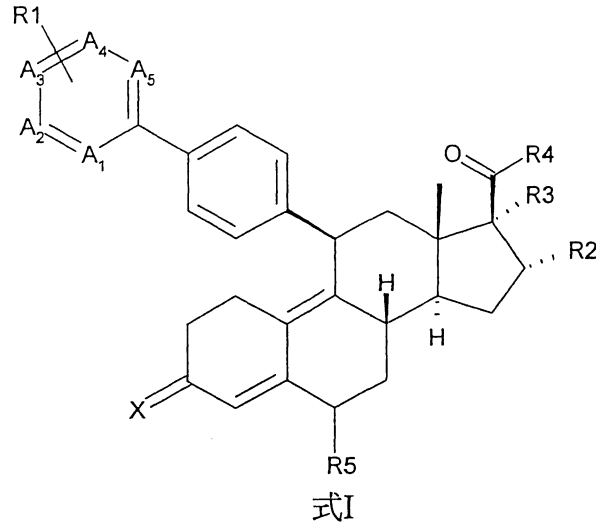
令人驚訝地，現在，本發明揭示帶有一 (11 β) - [4 - (氮雜 - 芳基) 苯基] 取代基，加上在位置 16 和 17 中之多種不同取代基的新穎類固醇類化合物，其顯示出在一種化合物中具有混合之 PR 激動劑和 PR 拮抗劑活性略圖 (以下稱爲混合之 P/AP 略圖)。這些化合物特別適合用於避孕、HRT 和婦科疾病之治療中。

Cook, 等人 (Life Sciences 52 (1993), 155 - 162) 描述在 17 α 位置處帶有一乙醯氧基取代基，並具有抗黃體激素略圖之類固醇可經由刪去此取代基而轉變成具有混合略圖之化合物，而若將取代基引入 16 α 位置時，可轉變成完全之激動劑的可能性。令人驚訝地，這並非本發明中所揭示之新穎化合物的情況，本發明之新穎化合物帶不同組合 (包括氫) 之 16 α - 和 17 α - 取代基，一律具有混合之略圖。

【發明內容】

本發明提供構造式 I 所示之化合物

(4)



其中

X 為 O、NOH、NO (1-4C) 烷基、NO (1-4C) 醯基；

A1 - A5 為被 R1 所取代之 C，或 N，其先決條件為 A1 - A5 中至少有一，且不超過三個為 N；或者

A1、A2 和 A5 中有一或二個為 N，而其它為被 R1 取代之 C，且 A3 和 A4 一起代表一稠合之苯並環，或稠合之五-或六-員含氮芳環，此二者隨意地被一或更多個鹵素及 / 或 (1-4C) 烷基所取代；

各 R1 係獨立地選自如下群體：H、鹵素、(1-4C) 烷基和 (1-4C) 烷氧基；

R2 為 H、(1-4C) 烷基或 (1-6C) 烯基，此二者隨意地被一 (6-10C) 芳基團所取代，此芳基團隨意地被一或更多個鹵素及 / 或 (1-4C) 烷基所取代；且

R3 為 H 或 (1-4C) 烷基，其隨意地被一或更多個鹵素原子所取代；且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個

(5)

鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；或者

R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6-員碳環；

且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；或者

R2 為 H 或（1-4C）烷基；且

R3 與 R4 一起形成一 5-、6-，或 7-員飽和或不飽和碳環

R5 為 H 或（1-4C）烷基；

或其藥學上可接受之鹽，及／或水合物型，及／或前藥。

在一種實施態樣中，A1-A5 為被 R1 所取代之 C，或 N，其先決條件為 A1-A5 中至少有一，不超過三個為 N。

在另一種實施態樣中，A1、A2 和 A5 中有一或二個為 N，其它為被 R1 所取代之 C，且 A3 和 A4 一起代表一稠合之苯並環，或稠合之含氮環，此二者隨意地被鹵素及／或（1-4C）烷基所取代。

在一種實施態樣中，R2 為 H、（1-4C）烷基或（1-6C）烯基，此二者隨意地被一（6-10C）芳基團所取代，而此芳基團隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；且 R3 為 H 或（1-4C）烷基，其隨意地被一或更多個鹵素所取代；且 R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代。

(6)

在另一種實施態樣中，R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6- 員碳環；且 R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及 / 或 (1-4C) 烷基所取代。

而在另一種實施態樣中，R2 為 H 或 (1-4C) 烷基；且 R3 與 R4 一起形成一 5-、6-，或 7- 員飽和或不飽和碳環。

在一種特殊之實施態樣中，X 為 O。

在另一種特殊之實施態樣中，R4 為環丙基。

而在另一種特殊之實施態樣中，A1、A3、A4，和 A5 為被 R1 所取代之 C，且 A2 為 N。

在一種實施態樣中，R2 為 H、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烯基。

在一種特殊之實施態樣中，X 為 O，A1、A3、A4，和 A5 為被 R1 所取代之 C，且 A2 為 N；R2 為 H、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烯基；R3 為 H 或 (1-4C) 烷基，其隨意地被一或更多個鹵素所取代；且 R4 為環丙基；或者

R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6- 員碳環；且

R4 為環丙基。

在一種特殊之實施態樣中，X 為 O，A1、A3、A4，和 A5 為 C；A2 為 N；R1 為 H；R2 為甲基；R3 為 H；R4 為環丙基；且 R5 為 H。

(7)

在另一種特殊之實施態樣中，X 爲 O，A1、A3、A4，和 A5 爲 C；A2 爲 N；R1 爲 H；R2 爲乙烯基；R3 爲 H；R4 爲環丙基；且 R5 爲 H。

本發明之化合物係準備用於治療法中。

本發明提供一種藥學組成物，其含有一本發明之化合物，及藥學上可接受之載體。在一種實施態樣中，藥學組成物係準備用於避孕。在另一種實施態樣中，藥學組成物係準備用於激素替代治療中。而在另一種實施態樣中，藥學組成物係準備用於治療婦科疾病。

本發明還涉及使用本發明之化合物來製備藥劑。在一種實施態樣中，使用本發明之化合物來製備避孕藥。在另一種實施態樣中，使用本發明之化合物來製備用於激素替代治療或婦科疾病治療中之藥劑。

本發明還提供避孕方法，其包含將藥學上有效量之本發明化合物投給需要此化合物之對象。

本發明還提供治療婦科疾病之方法，其包含將藥學上有效量之本發明化合物投給需要此化合物之對象。

【實施方式】

X 爲 NOH、NO（烷基）或 NO（醯基）之式 I 化合物可經由以 H_2NOH 、 H_2NO （烷基）或 H_2NO （醯基），或這些胺之鹽類處理 X 爲 O 之式 I 化合物來製備。

如圖解計劃 1 中之描述，其中 X 爲 O 之式 I 化合物（圖解計劃 1 中之式 I）係從式 II 化合物製得。在此圖解

(8)

計劃中，Pg 為一種在類固醇之位置 3 處的羰基官能的合適保護基。數種本技藝中已知之保護基描述於 Greene T.W. 和 Wuts P.G.M. 之 "Protective Groups In Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York) 中。合適之保護基類型為縮醛；尤其是環形縮醛，如：1,3-二噁茂烷為合適者。在此反應順序中，類固醇位置 17 處之羰基即以此型式使用，或是經過掩蔽而為合成之同等物的型式如羥甲基（其在合成反應之後期被氧化回羰基）。另一選擇為藉由，如：縮醛之類的保護基來保護羰基。

在三氟乙醯苯之存在下，利用本技藝多種不同之已知方法（如：以過氧化氫處理）將式 II 化合物氧化成式 III 之環氧化物。在合適之 Cu(I) 鹽（如：氯化銅(I)）之存在下，以（4-溴苯基）鎂化溴處理這類環氧化物可產生式 IV 化合物。利用鈀-促成之交叉-偶合反應（如：鈴木 (Suzuki)、史提爾 (Stille)，或奈吉希 (Negishi)），將式 IV 化合物轉變成式 V 化合物。利用本技藝中之已知方法，去除式 V 化合物之保護基（如：在縮醛的情況中係使用水性酸），以產生式 I 化合物。這類去保護方法可應用在式 IV 化合物中，以產生式 VI 化合物。後項化合物可利用鈀-促成之交叉-偶合反應來轉變成式 I 化合物。

其中 R4 為環丙基或環丙烯基之式 II 化合物係依圖解計劃 2 中之描述從式 VII 化合物製得。式 VII 化合物描述於文獻中（如：van den Heuvel, M. J. and Groen, M. B.

(9)

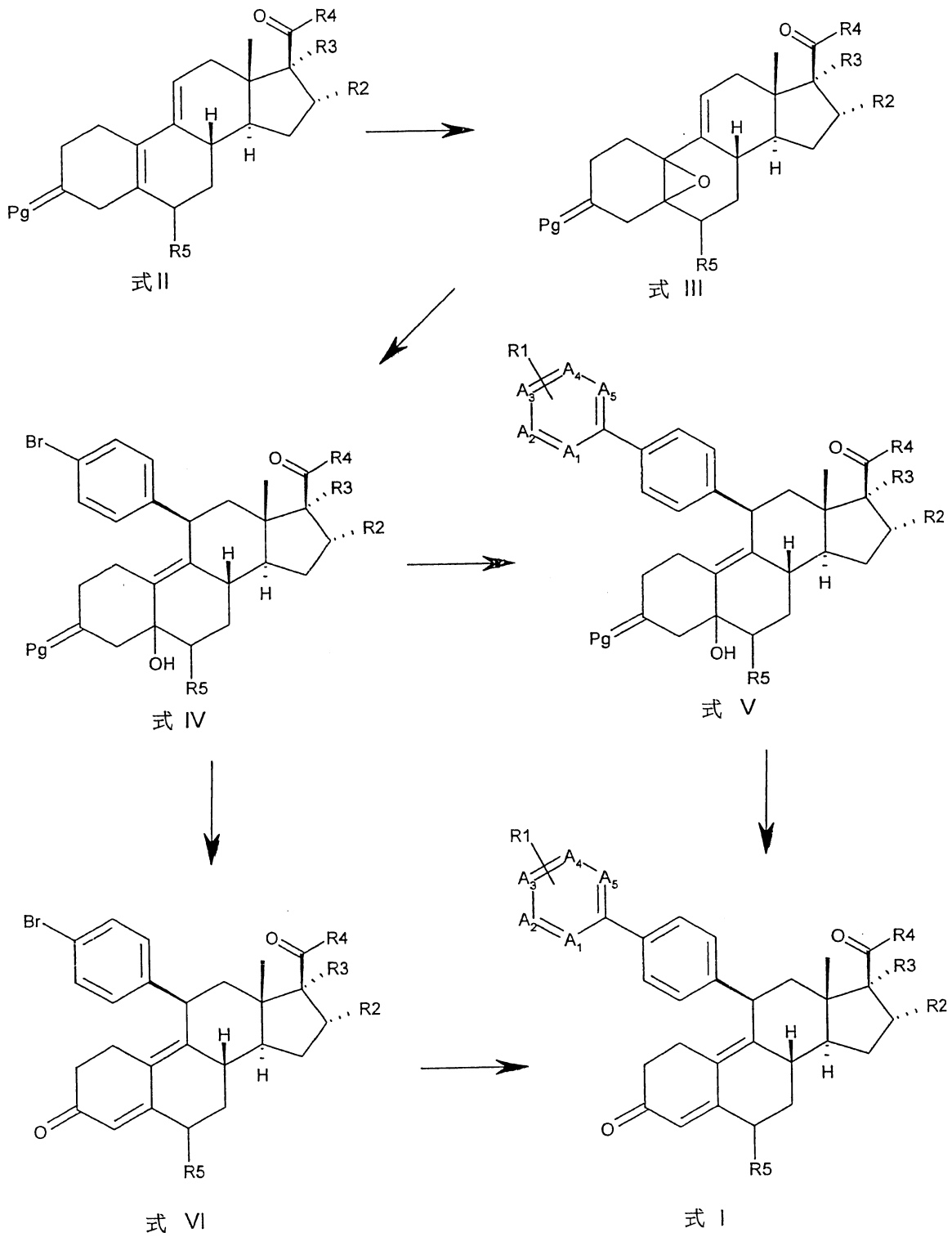
Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 112,107 (1993), EP 289673, EP 277676, DE 3617883, EP 549041, EP 582338)。

利用一種鹼和三氟甲磺酸酯化試劑將式 VII 化合物轉形成烯醇三氟甲磺酸酯。合適之試劑組合的實例為以六甲基二甲矽胺烷鋰作為鹼，再加入 N-苯基-雙(三氟甲磺醯亞胺)作為三氟甲磺酸酯化試劑。在 N, O-二甲基羥胺之存在下，利用鈹-促成之羰基化反應將所產生之烯醇三氟甲磺酸酯轉變成式 VIII 化合物。以環丙基-格里納氏(Grignard)、環丙基鋰化物(lithiate)、環丙烯基-格里納氏，或環丙烯基鋰化物處理式 VIII 化合物，來產生式 IX 化合物。在合適之 Cu(I) 鹽的存在下，以 R₂-鋰化物或 R₂-格里納氏化合物來處理後項化合物，再以水驟冷之，以產生其中 R₃ 為 H 之式 II 化合物；或者，以烷基化試劑(如：甲基碘，等)驟冷之，以產生其中 R₃ 為烷基之式 II 化合物。

其中 R₃ 與 R₄ 一起形成 5-員碳環之式 II 化合物可利用美國專利第 5,084,450 號中所描述之方法來製備。一般而言，其中 R₃ 與 R₄ 一起形成 5-、6-，或 7-員碳環之式 II 化合物可利用 Mash, E. A., 等人於 J. Org. Chem. 55, 2045 (1990) 中所描述之方法，從式 VII 之化合物來製得。在此文獻中，使用該方法將酮轉形成 6-員螺化合物。此方法可延伸應用在 5-，或 7-員螺化合物，其係經由利用 4-碘丁基第三-丁基二甲矽烷醚，或 6-碘己基第三-丁基二甲矽烷醚來取代文獻中使用 5-碘

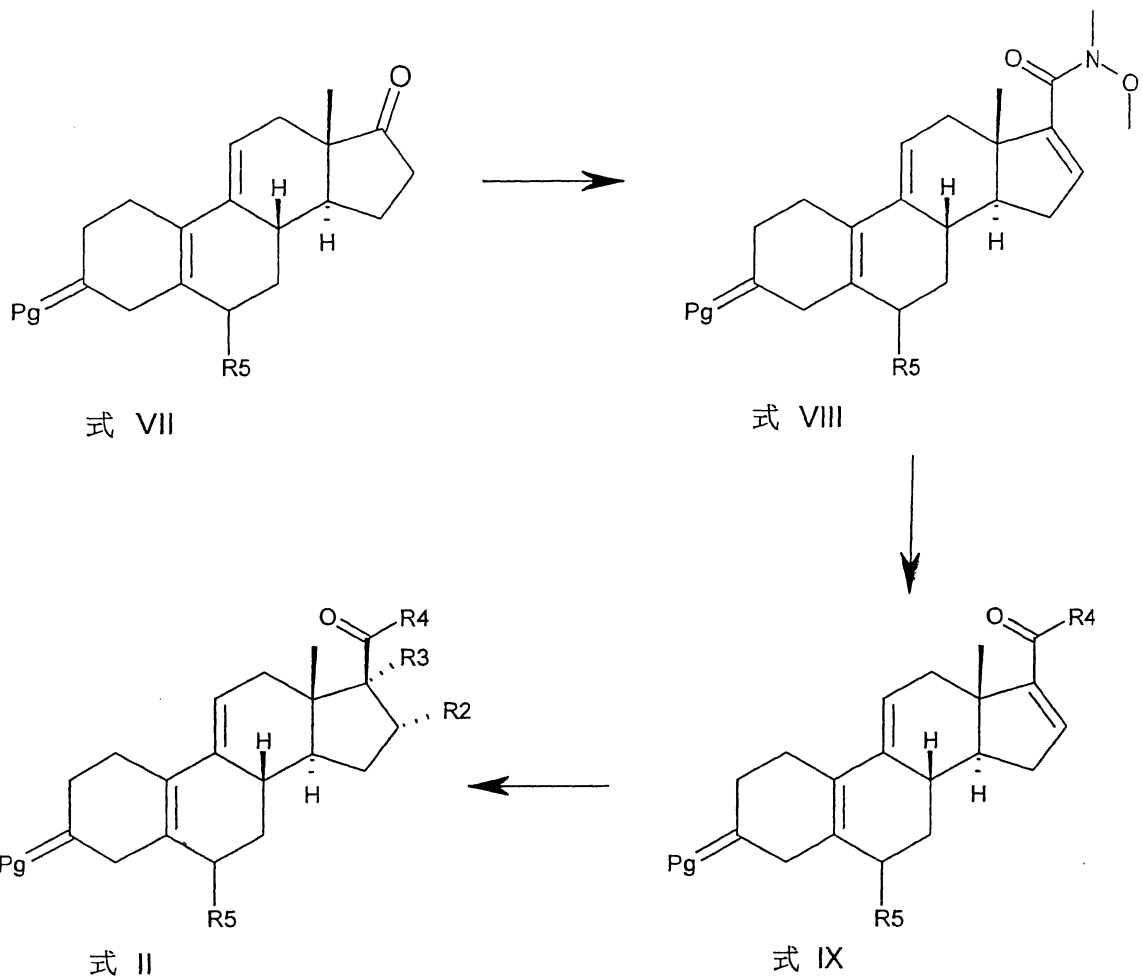
(10)

戊基第三-丁基二甲矽烷醚，來製備 6-員螺化合物。



圖解計劃 1

(11)



圖解計劃 2

根據本發明之化合物為如上述式 I 中所定義之化合物，其鹽、其水合物，及／或其前藥。

在這些情況中，本發明之化合物含有具有合適之鹽基度的氮原子，此化合物可以游離鹼，或藥學上可接受之鹽的型式使用。

藥學上可接受之鹽一詞在醫學範圍中係代表那些適合用來與人類及／或動物組織接觸，而不會有不當之毒性、刺激、過敏反應，等，並具有合理之益處／風險比的鹽類。藥學上可接受之鹽類為本技藝所熟知。其可在最終分離

(12)

及純化本發明之化合物時取得，或可經由將游離鹼官能與合適之礦物酸（如：氫氨酸、磷酸，或硫酸），或與有機酸（如：抗壞血酸、檸檬酸、酒石酸、乳酸、順-丁烯二酸、丙二酸、反-丁烯二酸、甘醇酸、琥珀酸、丙酸、醋酸、甲磺酸，等）反應來分別取得。

前藥代表在活體內迅速轉形成上式之母化合物的化合物，例如：經由在胃，及／或血液中水解，在肝臟中代謝，或其它本技藝中之技術熟習人士所已知的方法來轉形。例如：本技藝中之技術熟習人士可察知：其中 X 為 H₂ 之式 I 化合物被預期可代謝成其中 X 為 O 之類似化合物，此類似化合物在玻管內可顯現活性，即使該其中 X 為 H₂ 之前藥在玻管內並不顯現活性。

根據式 I 之本發明化合物的定義中所使用的名詞具有下列意義：

— (1-4C) 烷基為具有 1-4 個碳原子的支鏈型或未分鏈的烷基團，例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-丁基或第三-丁基；

— (1-4C) 烷氧基意指 (1-4C) 烷基氧基，其中 (1-4C) 烷基具有如上述定義之意義；

— (1-6C) 烯基為具有 1-6 個碳原子的支鏈型或未分鏈的烯基團，例如：乙烯基、1-甲基-乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基，等；

— (6-10C) 芳基為具有 6-10 個碳原子的碳環形芳基團，例如：苯基、1-萘基，或 2-萘基；

(13)

— (1-4C) 醯基為具有 1-4 個碳原子的烷羧基團，
例如：甲醯基、乙醯基，或丙醯基；

— 氮雜-芳基意指單環形或雙環形芳環系統，其中這些環中至少有一含有至少一個氮環原子。其實例包括，但
不限於：吡啶基、嘧啶基、喹啉基、萘啶基，等；

— 碳環的，當指環時，其意指所有組成環之原子為碳
原子；

— 螺環烷為一種由烷二基團所組成之取代基，該烷二
基團之二個終端原子係連接至相同之（碳）原子，因此，
形成一螺環系；

— 螺環烯為一種由烯二基團所組成之取代基，該烯二
基團之二個終端原子係連接至相同之（碳）原子，因此，
形成一螺環系；

— 字首（1-4C）、（2-4C），等詞具有限制指名
之基團為具有 1 至 4 個，2 至 4 個，等碳原子之基團的平
常意義；

— 鹵素係指氟、氯、溴和碘；

— 螺環烷酮為其中一碳原子形成羰基的螺環烷環；

— 螺環烯酮為其中一碳原子形成羰基的螺環烯環。

根據本發明之化合物的黃體激素受體親和力和效力使
其適合用來控制生育力和生殖，如：用於女性避孕，還有
女性 HRT、婦科疾病之治療中，用來作為男性避孕成分，
及用於聚焦在不同組織中之黃體酮受體的量，及／或位置
的診斷方法中。在後項目的中，較合適的為製備根據本發

(14)

明之化合物的經放射性同位素標示的變異體。

本發明之化合物還可用來治療子宮內膜組織異位、月經過多、痛經、痤瘡、子宮肌瘤、骨質疏鬆症，以及其它骨頭疾病、骨折修復、肌肉缺乏症、脆弱、皮膚老化、女性性機能障礙、停經症狀、冠狀動脈硬化、再生不良性貧血、脂質營養不良、化療之副作用、腫瘤（位於，如：乳房、卵巢或子宮）及其它病症。

本發明之化合物可與雌激素、雄激素、黃體激素、抗黃體激素，及其它合適之化合物（如：葉酸、維他命、礦物質，等）一起投服。

測定受體結合之方法，以及測定本化合物之生物活性的玻管內和活體內分析已為人所熟知。一般而言，先以本發明之化合物處理表現出之受體（或其功能性部分），再測量結合，或刺激，或抑制功能性反應的情況。

為了測量功能性反應，將編碼黃體酮受體（宜為人類受體）基因之分離出的 DNA 表現在合適之宿主細胞中。這類細胞可為中國大頰鼠卵巢（CHO）細胞，但其它細胞亦適合。較合適的為，該細胞之來源為哺乳動物。構造重組之黃體酮受體－表現細胞株的方法為本技藝所熟知（Sambrook et al., Molecular Cloning : a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition）。受體之表現可經由表現編碼所需之蛋白質的 DNA 來達成。

目前，用於特定部位突變、額外序列之接合、PCR 和

(15)

構建合適之表現系統的技術均為本技藝所熟知。利用標準之固相技術可以合成方式建構部分或全部之編碼所需蛋白質的 DNA，較合適的為將限制部位包括在內，以使接合較容易。用來轉錄和轉譯所包含之編碼序列的合適控制要素可透過 DNA 編碼序列來提供。如吾人所熟知，現有可與多種宿主（包括原核宿主，如：細菌，和真核宿主，如：酵母菌、植物細胞、昆蟲細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞，等）相容之表現系統可用。

然後，將表現受體之細胞與本發明之化合物接觸，以觀察結合，或刺激，或抑制功能性反應的情況。

或者，可使用含有表現出之受體的分離出的胞液來測量本發明化合物之結合。

測量結合時，可使用放射活性或螢光一標示之化合物。天然激素或其它可結合受體的化合物可用來作為參考化合物。或者，亦可進行競爭性結合分析。另一種分析涉及篩選混合本發明之激動劑／拮抗劑化合物的黃體酮受體，此係經由測定由受體傳介之天然靶的基因 mRNA（也就是透過受體結合至基因之啟動因子區而由受體調控的基因）的調控情形來進行。靶的基因 mRNA 之水準係根據本發明化合物在結合至受體時的抑制或刺激效果來降低或增加。

除了直接測量暴露之細胞中的 mRNA 水準外，還可使用除了以編碼受體之 DNA 轉染過外，還以編碼報告者基因之第二種 DNA 轉染過的細胞，此種細胞之表現係反應受體結合至特殊報告者基因之啟動因子中的反應性要素。

(16)

這類反應性要素可為本技藝中所熟知之傳統的激素－反應性要素，其描述於，如：Beato, M, Chalepakis, G, Schauer, M, Slater, EP J. Steroid Biochem. 5 (1989) 737－47 中，或者，其可建構成連接著新穎之反應性要素。一般而言，報告者基因之表現可被任何會對黃體酮受體之結合產生反應的反應要素控制。合適之報告者基因有，如：LacZ、鹼性磷酸酶、螢火蟲螢光酶和綠色螢光蛋白質。

為了選擇對黃體酮受體具有混合之調節作用的本發明化合物，當使用 (16 α)－16－乙基－21－羥基－19－去甲娠－4－烯－3，20－二酮作為參考時，在激動模式中測試者必須產生最大活性係介於約 15% 和約 85% 間的內生性活性。再者，此最大激動活性應在 10^{-6} 或更低的濃度（宜為 10^{-8} 或更低的濃度）下達到。

在拮抗模式中，當使用 (6 β ，11 β ，17 β)－11－[4－(二甲胺基)苯基]－4'，5'－二氫－6－甲基螺[雌－4，9－二烯－17，2' (3'H)－咪喃]－3－酮作為參考時，測試者必須產生最大活性係介於約 15% 和約 85% 間的內生性活性。

另一標準為 IC₅₀ 值，其必須 $<10^{-6}$ M，宜為 10^{-8} M。本技藝之技術熟習人士可了解具有混合之 P/PA 略圖的本發明化合物係具有一種在下列範圍內之略圖：從約 15% 之最低內生性激動活性和約 85% 之最大內生性拮抗活性的組合至從約 85% 之最大內生性激動活性和約 15% 之最低內生性拮抗活性的組合。本技藝之技術熟習人士亦可

(17)

察知：由於分析中之生物變化，內生性激動活性和內生性拮抗活性加起來並不一定永遠剛好為 100%。

熟練之技術人士還可察知所需之 EC_{50} 和 IC_{50} 值係根據測試之本發明化合物。例如：一般而言 EC_{50} 值小於 $10^{-6}M$ 之化合物即被視為藥物選擇的候選化合物。較合適的為，此值低於 $10^{-8}M$ 。然而，具有較高之 EC_{50} 及 / 或 IC_{50} ，但對特殊受體有合適之選擇性（或激動與拮抗選擇性之組合）的化合物仍可作為藥物選擇的候選化合物。

基本上，在可產生關於可能之受體活化的資訊的哺乳動物細胞（細胞株或原始培養）中，任何轉激活分析均可用來選擇有效且合適的配體。使用數種源自不同器官之細胞的細胞系統所得之加成數值即為該所取得之配體的潛在組織專一性的資料。常用於此目的細胞實例除了 CHO 細胞外，還有，但不限於，如：T47D 細胞、MCF7 細胞、ECC-1 細胞、HeLa 細胞、內膜細胞之原始培養，和腦下腺細胞。

用於投服本發明化合物（亦稱為活性成分）之合適途徑為經由口、直腸、鼻部、局部（包括透皮、口腔及舌下）、陰道或腸胃道外（包括皮下、肌肉內、靜脈內和皮內）投服途徑，或可經由植入物投服。在一種特殊之實施態樣中，化合物可經口投服。活性成分，或其藥學組成物之確實的投服劑量和攝生法必定取決於欲取得之療效（如：避孕、HRT、子宮內膜組織異位），並可根據該特殊化合物、投服途徑，和欲投服藥劑之個別對象的年齡和情況而

(18)

有所變化。

一般而言，經腸胃道外投服時所需之劑量較以其它更倚賴吸收之方法投服時的所需劑量來得低。然而，用於人類之劑量可能為每公斤體重含有 0.0001—25 毫克。所需之劑量可以在一整天中於適當之間隔投服的單一劑量，或複數之分割劑量的型式呈現，或者，在女性接受者的情況中，可以在整個月經週期之適當（每日）間隔欲投服的劑量型式呈現。

因此，本發明亦關於含有根據式 I 之化合物與藥學上可接受之佐劑，和隨意之其它治療劑的藥學組成物。此佐劑必須為“可接受的”，意即可與組成物之其它成分相容，且對其接受者無害。

藥學組成物包括那些適合經由口、直腸、鼻部、局部（包括透皮、口腔及舌下）、陰道或腸胃道外（包括皮下、肌肉內、靜脈內和皮內）途徑投服，或經由植入物投服的組成物。這些組成物可藉由藥學技藝中之已知方法來製備，如：利用 Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture) 中所描述之方法製備。

這類方法包括將活性成分與任何佐劑結合的步驟。佐劑亦稱為輔助成分，包括那些本技藝（Gennaro，如上述）中之傳統成分，如：載體、充填劑、結合劑、稀釋劑、崩散劑、潤滑劑、染色劑、調味劑、抗一氧化劑，和濕潤

(19)

劑。

適合經口投服之藥學組成物可以不連續之劑量單位，如：藥丸、錠劑、糖衣丸或膠囊之型式，或以粉末或顆粒之型式，或以溶液或懸浮液之型式呈現。活性成分亦可以大丸藥或糊狀物之型式呈現。該組成物還可製備成用於直腸投服之栓劑或灌腸劑的型式。

本發明還包括如前述之藥學組成物加上包裝物質（包括將該組成物依先前描述之用途使用的指示）的組合物。

在經腸胃道外途徑投服方面，合適之組成物包括水溶性和非—水溶性無菌注射液。此組成物可存在於單一劑量或複數—劑量容器（如：密封之小藥瓶和安瓿）中，且可貯存在僅需於使用前加入無菌液態載體（如：水）的凍乾條件下。適合經由鼻部吸入投服之組成物或調合物包括可藉由計算好劑量之加壓的氣溶膠、噴霧器或吹藥器來產生的粉末或噴霧。

本發明化合物亦可以裝置之型式投服，此裝置係由活性物質之核心，及包圍在外之釋出速度—調控膜所組成。這類植入物可用於皮下或局部投服，且可以約固定之速度在一段相當長之期間內（如：從數週至數年）釋出活性成分。用於製備此類可植入之藥學裝置的方法為本技藝所已知，如：EP 303,306 中所描述者。

本發明化合物可以陰道環之型式投服，如：

EP 876815 中所描述者。

本發明化合物可藉由一般有機化學技藝中之已知的不

(20)

同方法製備。更具體的說，可使用前述，和下列圖解計劃和實例中所說明之合成途徑製備。在圖解計劃和實例中係使用下列縮寫：

| | |
|---|-----------------|
| THF | : 四氫呋喃 |
| DMF | : N, N-二甲基甲醯胺 |
| NaHCO ₃ | : 碳酸氫鈉 |
| NH ₄ Cl | : 氯化銨 |
| Na ₂ S ₂ O ₃ | : 硫代硫酸鈉 |
| SiO ₂ | : 二氧化矽 (矽膠) |
| Na ₂ SO ₄ | : 硫酸鈉 |
| MgSO ₄ | : 硫酸鎂 |
| LCMS | : 液態色層分析 / 質譜分析 |
| HPLC | : 高效能液態色層分析 |
| NMR | : 核磁共振 |
| M | : 莫耳 |

本發明進一步說明於下列實例中，其不欲於任一方面限制本發明申請專利之範圍。

實例 1

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-[4-(3-吡啶基) - 苯基]雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮的製備方法

a. 17-[[(三氟甲基) 磺醯基]氧基]雌 - 5 (10), 9 (11)
) , 16-三烯 - 3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛

(21)

氮大氣下，將六甲基二矽胺烷鋰（1M，在 THF 中，478 毫升，478 毫莫耳）加入 THF（1 升）中，並在冷卻至 -40°C 。將在乾 THF（500 毫升）中之雌-5（10），9（11）-二烯-3，17-二酮環形 3-（1，2-乙二基乙縮醛）（50 克，159 毫莫耳）的溶液一滴滴地加入其中，同時提高反應溫度至 -15°C 。在 -15°C 下攪拌 30 分鐘後，將 N-苯基-雙（三氟甲磺醯亞胺）（62.5 克，175 毫莫耳）一批批地加入其中，並將反應混合物在 0°C 攪拌 3 小時。將飽和水溶性 NaHCO_3 溶液一滴滴地加入其中（放熱），再加入水。將有機層分開，並以醋酸乙酯萃取水層三次。以鹽水清洗合併的有機層，乾燥（ Na_2SO_4 ）後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化（ SiO_2 ，庚烷／醋酸乙酯，4／1），以產生 17-[[（三氟甲基）磺醯基]氧基]雌-5（10），9（11），16-三烯-3-酮環形 1，2-乙二基乙縮醛（90.1 克，159 毫莫耳，100% 產量，仍含有一些溶劑）。

^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ）： δ 0.91（s，3H），1.20 - 2.55（m，16H），3.98（s，4H），5.52（m，1H），5.59（m，1H）。

b. N-甲氧基-N-甲基-3，3-[1，2-乙二基雙（氧基）]酮基-雌-5（10），9（11），16-三烯-17-羧醯胺

將三乙胺（221 毫升，1.59 毫莫耳）、三苯膦（6.67

(22)

克，25 毫莫耳) 和 N, O-二甲羥基胺。HCl (82.2 克，843 毫莫耳) 加入在 DMF (1.5 升) 中之 17-[[(三氟甲基) 磺醯基] 氧基] 雌-5 (10), 9 (11), 16-三烯-3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛 (70.9 克，159 毫莫耳) 的溶液中。將一氧化碳通過溶液 10 分鐘，再加入醋酸鈮 (II) (2.86 克，12.7 毫莫耳)，並將反應混合物在 CO 大氣下，於 60°C 攪拌一整夜。將反應混合物倒入飽和水溶性 NH₄Cl 溶液中，並以醋酸乙酯萃取水層三次。以鹽水清洗合併的有機層，乾燥 (Na₂SO₄) 後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO₂, 庚烷 / 醋酸乙酯, 2 / 1)，以產生 N-甲氧基-N-甲基-3, 3-[1, 2-乙二基雙 (氧基) 雌-5 (10), 9 (11), 16-三烯-17-羧醯胺 (59.7 克，139 毫莫耳，87% 產量，仍含有一些溶劑)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.97 (s, 3H), 1.25 - 2.58 (m, 16H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 5.58 (m, 1H), 6.41 (m, 1H)。

c. 17- (環丙羰基) 雌-5 (10), 9 (11), 16-三烯-3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛

在氮大氣下，將在二乙醚 (20 毫升) 中之環丙基溴 (22.3 毫升，278 毫莫耳) 的溶液慢慢加入在醚 (380 毫升) 中之壓碎的鋰 (5.8 克，834 毫莫耳) 的冷卻 (0°C) 的懸浮液中 (放熱)。將反應混合物攪拌 90 分鐘，同時

(23)

溫度上升至室溫。將此鋰化物溶液慢慢加入在 THF (260 毫升) 中之 N-甲氧基-N-甲基-3,3-[1,2-乙二基雙(氧基)]雌-5(10),9(11),16-三烯-17-羧醯胺 (59.7 克, 139 毫莫耳) 的冷卻溶液 (0°C) 中。將此混合物在 0°C 攪拌 2 小時後, 將飽和 NH₄Cl 水溶液一滴一滴地加入其中 (放熱), 再加入水。將有機層分開, 並以醋酸乙酯萃取水層三次。以鹽水清洗合併的有機層, 乾燥 (Na₂SO₄) 後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO₂, 庚烷/醋酸乙酯, 4/1), 以產生 17-(環丙羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛 (33.9 克, 93 毫莫耳, 67% 產量)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.82 - 2.67 (m, 24H), 3.99 (s, 4H), 5.59 (m, 1H), 6.88 (m, 1H)。

d. (16 α , 17 β) - 17-(環丙羰基) - 16-甲基雌-5(10),9(11)-二烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛

在氮大氣下, 將甲基鎂化氫 (3M, 在 THF 中, 92.6 毫升, 278 毫莫耳) 加入在 THF (1 升) 中之醋酸銅 (II) (1.7 克, 9.3 毫莫耳) 的攪拌過的, 並已冷卻的溶液 (0°C) 中。將在 THF (500 毫升) 中之 17-(環丙羰基)雌-5(10),9(11),16-三烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛 (33.9 克, 93 毫莫耳) 和三甲矽烷基氫 (

(24)

58.5 毫升，463 毫莫耳) 的溶液一滴滴地加入其中，同時將溫度保持在 0°C。1 小時後，將另一當量之甲基鎂化氫一滴滴地加入其中，並在 0°C 持續攪拌 30 分鐘。將飽和水溶性 NH₄Cl 溶液一滴滴地加入其中，再加入水。將有機層分開，並以醋酸乙酯萃取水層三次。以鹽水清洗合併的有機層，乾燥 (Na₂SO₄) 後蒸發至乾，以產生 (16α, 17β) - 17 - (環丙羰基) - 16 - 甲基雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛 (32.9 克, 86 毫莫耳, 93% 產量)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 0.61 (s, 3H), 0.80 - 2.79 (m, 26H), 3.99 (s, 4H), 5.55 (m, 1H)。

e. (5α, 10α, 16α, 17β) - 17 - (環丙羰基) - 5, 10 - 環氧基 - 16 - 甲基雌 - 9 (11) - 烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛

將吡啶 (2.1 毫升, 26.7 毫莫耳)、三氟乙醯苯 (12.1 毫升, 86.1 毫莫耳) 和過氧過氫 (30% 在水中, 96.1 毫升) 加入在二氯甲烷 (500 毫升) 中之 (16α, 17β) - 17 - (環丙羰基) - 16 - 甲基雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛 (32.9 克, 86 毫莫耳) 的攪拌溶液中。將所產生之二相系統在周圍溫度下劇烈攪拌 2 天。將有機層分開，並以二氯甲烷萃取水層二次。以飽和水溶性 Na₂S₂O₃ 溶液清洗合併的有機層二次，再以鹽水清洗之，乾燥 (Na₂SO₄) 後蒸發至乾。藉由管柱

(25)

色層分析法將粗產物純化 (SiO_2 , 庚烷 / 醋酸乙酯 , 5 / 1) , 以產生 (5α , 10α , 16α , 17β) - 17 - (環丙羰基) - 5 , 10 - 環氧基 - 16 - 甲基雌 - 9 (11) - 烯 - 3 - 酮環形 1 , 2 - 乙二基乙縮醛 (27.9 克 , 70.1 毫莫耳 , 81 % 產量 , 存在 16 % β - 環氧化物) 。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ 0.61 (s , 3H) , 0.81 - 2.78 (m , 26H) , 3.87 - 3.96 (m , 4H) , 6.02 (m , 1H) 。

f. (5α , 11β , 16α , 17β) - 11 - (4 - 溴丙基) - 17 - (環丙羰基) - 5 - 羥基 - 16 - 甲基雌 - 9 - 烯 - 3 - 酮環形 1 , 2 - 乙二基乙縮醛

將一粒碘加入鎂 (8.4 克 , 350 毫莫耳) 中 , 並加熱 1 分鐘。在氮大氣下 , 將在 THF (400 毫升) 中之 1 , 4 - 二溴苯 (85.1 克 , 350 毫莫耳) 和數滴 1 , 2 - 二溴乙烷的溶液一滴滴地加入其中 , 同時將溫度保持在 45°C 。在 45°C 1 小時後 , 將此格里納懸浮液加入在 THF (550 毫升) 中之 (5α , 10α , 16α , 17β) - 17 - (環丙羰基) - 5 , 10 - 環氧基 - 16 - 甲基雌 - 9 (11) - 烯 - 3 - 酮環形 1 , 2 - 乙二基乙縮醛 (27.9 克 , 70.1 毫莫耳) 和氯化銅 (I) (3.4 克 , 35.1 毫莫耳) 的冷卻 (-40°C) 溶液中 , 同時將溫度保持在 -40°C 。將反應混合物攪拌 2 小時 , 同時將溫度上升至室溫。將飽和水溶性 NH_4Cl 溶液一滴滴地加入其中 (放熱) , 再加入水。將有機層分開 , 並以醋酸乙

(26)

酯萃取水層三次。以飽和水溶性 NaHCO_3 溶液和鹽水清洗合併的有機層，乾燥 (Na_2SO_4) 後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO_2 ，庚烷 / 醋酸乙酯，2 / 1)，以產生 (5 α ，11 β ，16 α ，17 β) - 11 - (4 - 溴丙基) - 17 - (環丙羰基) - 5 - 羥基 - 16 - 甲基雌 - 9 - 烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛 (30.0 克，54.1 毫莫耳，77% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.24 (s, 3H), 0.80 - 2.71 (m, 26H), 3.89 - 4.05 (s, 4H), 4.23 (d, J = 6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 1Hz, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 2H)。

g. (11 β ，16 α ，17 β) - 11 - (4 - 溴苯基) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮

將 2 N 氫氨酸 (81.1 毫升，162 毫莫耳) 加入在丙酮 (600 毫升) 中之 (5 α ，11 β ，16 α ，17 β) - 11 - (4 - 溴丙基) - 17 - (環丙羰基) - 5 - 羥基 - 16 - 甲基雌 - 9 - 烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛 (30.0 克，54.1 毫莫耳) 的溶液中。將此溶液在室溫中攪拌 10 分鐘後，加入飽和水溶性 NaHCO_3 溶液。以醋酸乙酯萃取反應混合物三次。以鹽水清洗合併的有機層，乾燥 (Na_2SO_4) 後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO_2 ，庚烷 / 醋酸乙酯，2 / 1)，以產生 (11 β ，16 α ，17 β) - 11 - (4 - 溴苯基) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基雌 - 4,

(27)

9-二烯-3-酮 (17.6 克, 35.7 毫莫耳, 66% 產量)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.30 (s, 3H), 0.84 – 2.76 (m, 24H), 4.34 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.02 – 7.05 (m, 2H), 7.37 – 7.41 (m, 2H)。

h. (11 β , 16 α , 17 β) – 17-環丙羰基 – 16-甲基 – 11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4, 9-二烯-3-酮

在氮大氣下, 將 (11 β , 16 α , 17 β) – 11-(4-溴苯基) – 17-環丙羰基 – 16-甲基雌-4, 9-二烯-3-酮 (10 克, 20.3 毫莫耳)、3-吡啶基二羥硼酸 (3.7 克, 30.4 毫莫耳)、磷酸鉀 (5.2 克, 24.3 毫莫耳)、雙(三苯膦)鈹(II)化氫 (422 毫克, 0.61 毫莫耳) 和三苯膦 (426 毫克, 1.4 毫莫耳) 溶解在二噁烷 (240 毫升) 和水 (30 毫升) 中。將反應混合物在 100°C 攪拌 2 小時, 再冷卻至室溫。加入水, 並以醋酸乙酯萃取水層三次。以鹽水清洗合併的有機層, 乾燥 (MgSO_4) 後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO_2 , 庚烷/醋酸乙酯, 梯度從 2/1 至 1/2), 以產生粗產物 (8.3 克, 16.9 毫莫耳), 將此粗產物從乙腈/水中結晶而出, 以產生 (11 β , 16 α , 17 β) – 17-環丙羰基 – 16-甲基 – 11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4, 9-二烯-3-酮 (5.5 克, 11.2 毫莫耳, 55% 產量), mp. 206°C。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.35 (s, 3H), 0.86 – 2.86 (m, 24H), 4.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 5.80 (s,

(28)

1H) , 7.26 – 7.29 (m , 2H) , 7.35 (dd , J = 10 和 6Hz , 1H) , 7.49 – 7.53 (m , 2H) , 7.86 (dt , J = 10 和 4Hz , 1H) , 8.57 (dd , J = 6 和 4Hz , 1H) , 8.84 (d , J = 4Hz , 1H) 。

實例 2

(11 β , 16 α , 17 β) – 17 – 環丙羰基 – 16 – 甲基 – 11 – [4 – (3 – 吡啶基) – 苯基]雌 – 4 , 9 – 二烯 – 3 – 酮氫氯化物的製備方法

將 2 N 氫氨酸 (40 微升) 和水 (5 毫升) 加入在乙腈 (1 毫升) 中之 (11 β , 16 α , 17 β) – 17 – 環丙羰基 – 16 – 甲基 – 11 – [4 – (3 – 吡啶基) – 苯基]雌 – 4 , 9 – 二烯 – 3 – 酮 (40 毫克 , 0.081 毫莫耳) 的溶液中。將此混合物凍乾可產生定量產量之 (11 β , 16 α , 17 β) – 17 – 環丙羰基 – 16 – 甲基 – 11 – [4 – (3 – 吡啶基) – 苯基]雌 – 4 , 9 – 二烯 – 3 – 酮氫氯化物 (40 毫克 , 0.08 毫莫耳) 。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ 0.34 (s , 3H) , 0.80 – 2.85 (m , 24H) , 4.47 (d , J = 7Hz , 1H) , 5.81 (s , 1H) , 7.31 – 7.35 (m , 2H) , 7.51 – 7.55 (m , 2H) , 7.64 (dd , J = 8 和 5Hz , 1H) , 8.18 (dt , J = 8 和 1Hz , 1H) , 8.62 (d , J = 5Hz , 1H) , 8.90 (d , J = 1Hz , 1H) 。

(29)

實例 3

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 11- [4- (6-甲氧基吡啶 - 3-基) 苯基] - 16-甲基雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮的製備方法

利用實例 1 步驟 h 中所描述之程序，將 (11 β , 16 α , 17 β) - 11- (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 16-甲基雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮和 6-甲氧基 - 3-吡啶基二羧硼酸進行反應，以產生標題化合物 (54% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.35 (s, 3H) , 0.84 - 0.99 (m, 6H) , 1.08 - 1.15 (m, 1H) , 1.33 - 1.39 (m, 1H) , 1.45 - 1.54 (m, 1H) , 1.62 - 1.70 (m, 2H) , 1.91 - 1.97 (m, 1H) , 2.01 - 2.08 (m, 1H) , 2.24 - 2.53 (m, 6H) , 2.58 - 2.64 (m, 2H) , 2.68 - 2.85 (m, 3H) , 3.98 (s, 3H) , 4.44 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H) , 5.80 (s, 1H) , 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H) , 7.23 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H) , 7.44 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H) , 7.75 - 7.79 (m, 2H) , 8.36 - 8.38 (m, 2H) 。

實例 4

(11 β , 16 α , 17 β) - 11- [4- (6-氯吡啶 - 3-基) 苯基] - 17-環丙羰基 - 16-甲基雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮的製備方法

將實例 1 步驟 h 中所描述之程序稍做修正以從 (11 β , 16 α , 17 β) - 11- (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 -

(30)

16-甲基雌-4,9-二烯-3-酮和 5-氟-3-吡啶基二羥硼酸製備標題化合物。將反應混合物加熱 4 小時，並將另外 2 當量之 6-氟-3-吡啶基二羥硼酸分成 4 份加入其中。藉由 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生該產物（11% 產量）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.34 (s, 3H), 0.84 - 2.84 (m, 24H), 4.45 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8$ 和 3Hz , 1H), 8.59 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H)。

實例 5

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 11 - [4 - (6-氟吡啶 - 3-基) 苯基] - 16-甲基雌 - 4,9-二烯 - 3-酮的製備方法

利用實例 1 步驟 h 中所描述之程序，使用 (11 β , 16 α , 17 β) - 11 - (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 16-甲基雌 - 4,9-二烯 - 3-酮和 6-氟-3-吡啶基二羥硼酸來進行反應。藉由 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生該產物（65% 產量）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.34 (s, 3H), 0.80 - 2.85 (m, 24H), 4.45 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 8$ 和 3Hz , 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 7.44 - 7.48 (m, 2H), 7.95 (dt, $J = 8$ 和 3Hz ,

(31)

1H) , 8.41 (d , J = 3 Hz , 1H) 。

實例 6

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-
[4- (5-甲氧基 - 吡啶 - 3-基) 苯基]雌 - 4, 9-二烯
- 3-酮的製備方法

利用實例 1 步驟 h 中所描述之程序，使用 (11 β ,
16 α , 17 β) - 11- (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 16
- 甲基雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮和 5-甲氧基 - 3-吡啶基
二羥硼酸來進行反應。藉由 LCMS 進行純化，再進行凍乾
，以產生該產物 (41% 產量) 。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ 0.35 (s , 3H) , 0.80
- 2.86 (m , 24H) , 3.92 (s , 3H) , 4.46 (d , J = 7Hz ,
1H) , 5.80 (s , 1H) , 7.24 - 7.29 (m , 2H) , 7.35 (dd
， J = 3 和 1Hz , 1H) , 7.48 - 7.53 (m , 2H) , 8.28 (d ,
J = 3Hz , 1H) , 8.45 (d , J = 1Hz , 1H) 。

實例 7

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-
[4- (3-喹啉啶基 (quinolidinyl)) 苯基]雌 - 4, 9-二
烯 - 3-酮的製備方法

根據實例 1 步驟 h 中所描述之程序，將 (11 β , 16 α
， 17 β) - 11- (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 16-甲
基雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮和喹啉 - 3-二羥硼酸頻哪醇化

(32)

物 (pinacolate) 加熱 3 小時。藉由 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生標題化合物 (18% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.38 (s, 3H), 0.78 – 2.89 (m, 24H), 4.49 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.30 – 7.34 (m, 2H), 7.58 (dt, $J = 7$ 和 1Hz , 1H), 7.63 – 7.67 (m, 2H), 7.72 (dt, $J = 8$ 和 1Hz , 1H), 7.87 (dd, $J = 8$ 和 1Hz , 1H), 8.13 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 9.17 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H)。

實例 8

(11 β , 16 α , 17 β) – 17 – 環丙羰基 – 16 – 甲基 – 11 – [4 – (4 – 嗒吡基) 苯基] 雌 – 4, 9 – 二烯 – 3 – 酮的製備方法

在氮大氣下，將正 – 丁基鋰 (2.76 毫升, 6.9 毫莫耳, 2.5 M, 在己烷中) 一滴滴地加入在四氫呋喃 (2 毫升) 中之二異丙胺 (0.97 毫升, 6.9 毫莫耳) 的冷卻溶液 (0 $^\circ\text{C}$) 中。攪拌 30 分鐘後，將反應混合物冷卻至 – 78 $^\circ\text{C}$ ，再一起加入嗒吡 (452 微升, 6.3 毫莫耳) 之溶液和三丁基錫化氫 (1.9 毫升, 6.9 毫莫耳)，同時將溫度保持在 – 70 $^\circ\text{C}$ 以下。將反應混合物在 – 78 $^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 小時，接著，加入飽和水溶性 NH_4Cl 溶液，並以醋酸乙酯萃取水層三次。將合併的有機層乾燥 (MgSO_4)，並蒸發至乾。藉由 LCMS 將粗產物純化，以產生三丁錫烷基嗒吡 (197 毫

(33)

克，0.53 毫莫耳，8% 產量）。

在氮大氣下，將此錫烷基嗒吡（183 毫克，0.49 毫莫耳）、（11 β ，16 α ，17 β ）-11-（4-溴苯基）-17-環丙羰基-16-甲基雌-4，9-二烯-3-酮（100 毫克，0.20 毫莫耳）和雙（三苯膦）鈹（II）化氮（3 毫克，0.004 毫莫耳）溶解在二噁烷（3 毫升）中。將反應混合物在 110 $^{\circ}$ C 攪拌一整夜，再冷卻至室溫。加入水，並以二氯甲烷萃取水層三次。將合併的有機層通過相分離過濾器乾燥，並蒸發至乾。藉由 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生（11 β ，16 α ，17 β ）-17-環丙羰基-16-甲基-11-[4-（4-嗒吡基）苯基]雌-4，9-二烯-3-酮（78 毫克，0.16 毫莫耳，79% 產量）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (s, 3H), 0.85 - 2.84 (m, 26H), 4.48 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 2H), 7.60 - 7.64 (m, 3H), 9.21 (dd, $J = 5$ 和 1Hz , 1H), 9.46 (dd, $J = 3$ 和 1Hz , 1H)。

根據 Eur. J. Org. Chem. 2885 - 2896 (1998) and Tetrahedron Letters 38, 5791 - 5794 (1997) 所描述之程序，利用製得之 4-三丁錫烷基嗒吡亦可取得相同的標題化合物。

實例 9

（11 β ，16 α ，17 β ）-17-環丙羰基-16-甲基-11-

(34)

[4 - (吡啶 - 2 - 基) 苯基]雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮的製備方法

根據實例 8 中所描述之程序，將 (11 β , 16 α , 17 β) - 11 - (4 - 溴苯基) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮和 2 - 三丁錫烷基吡啶在 135 $^{\circ}$ C 微波爐 (150W, 25 分鐘) 中加熱，以產生標題化合物 (35% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (s, 3H), 0.84 - 2.86 (m, 24H), 4.47 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.92 - 7.96 (m, 2H), 8.49 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 8.61 (dd, $J = 3$ 和 1Hz , 1H), 9.01 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H)。

實例 10

(11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基 - 11 - [4 - (2 - 吡啶基) 苯基]雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮的製備方法

在氮大氣下，將 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (4 毫克, 0.006 毫莫耳)、二茂鐵鈀二氯化物 (6 毫克, 0.009 毫莫耳) 和 2 - 吡啶基鋅化溴 (2 毫升, 1.0 毫莫耳) 加入在 THF (4 毫升) 中之 (11 β , 16 α , 17 β) - 11 - (4 - 溴苯基) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮 (200 毫克, 0.41 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物在 60 $^{\circ}$ C 攪拌 5 小時後，再冷卻至室溫。加入飽和水溶性 NH_4Cl 溶液，

(35)

並以二氯甲烷萃取混合物三次。將合併的有機層通過相分離過濾器乾燥，並蒸發至乾。藉由 HPLC 進行純化，再進行凍乾，以產生 (11 β ，16 α ，17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-[4-(2-吡啶基)苯基]雌 - 4,9-二烯 - 3-酮 (80 毫克，0.16 毫莫耳，40% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (s, 3H), 0.80 - 2.87 (m, 24H), 4.46 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.20 - 7.23 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 2H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 7.89 - 7.92 (m, 2H), 8.67 (dt, $J = 5$ 和 1Hz , 1H)。

實例 11

(11 β ，16 α ，17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-[4-(5-甲基吡啶-2-基)苯基]雌 - 4,9-二烯 - 3-酮的製備方法

利用實例 10 中所描述之程序，從 (11 β ，16 α ，17 β) - 11-(4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 16-甲基雌 - 4,9-二烯 - 3-酮和 5-甲基-2-吡啶基鋅化溴來製備標題化合物 (10% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (s, 3H), 0.80 - 2.86 (m, 27H), 4.45 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.85 - 7.88 (m, 2H), 8.48 - 8.50 (m, 1H)。

(36)

實例 12

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-[4-(4-吡啶基)苯基]雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮的製備方法

利用實例 1 步驟 h 中所描述之程序，使用 (11 β , 16 α , 17 β) - 11-(4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 16-甲基雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮和 4-吡啶基二羥硼酸來進行反應。藉由 HPLC 進行純化，再進行結晶化反應 (乙腈 / 水)，以產生該產物 (44% 產量)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 0.33 (s, 3H) , 0.84 - 2.85 (m, 24H) , 4.46 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H) , 5.81 (s, 1H) , 7.26 - 7.30 (m, 2H) , 7.48 - 7.50 (m, 2H) , 7.55 - 7.59 (m, 2H) , 8.63 - 8.65 (m, 2H) 。

實例 13

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-乙烯基 - 11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮的製備方法

a. (16 α , 17 β) - 17-(環丙羰基) - 16-乙烯基雌 - 5(10) , 9(11) - 二烯 - 3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛

根據實例 1 步驟 d 中所描述之程序，將 17-(環丙羰基)雌 - 5(10) , 9(11) , 16-三烯 - 3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛和乙烯基鎂化氫進行反應，以產生該

(37)

標題化合物 (48% 產量) 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.63 (s, 3H) , 0.80 – 2.66 (m, 21H) , 2.71 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H) , 3.30 – 3.39 (m, 1H) , 3.99 (s, 4H) , 4.84 – 4.97 (m, 2H) , 5.54 – 5.58 (m, 1H) , 5.71 – 5.81 (m, 1H) 。

b. (11 β , 16 α , 17 β) – 17 – 環丙羰基 – 16 – 乙烯基 – 11 – [4 – (3 – 吡啶基) 苯基] – 雌 – 4 , 9 – 二烯 – 3 – 酮

利用實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序，將 (16 α , 17 β) – 17 – (環丙羰基) – 16 – 乙烯基雌 – 5 (10) , 9 (11) – 二烯 – 3 – 酮環形 1, 2 – 乙二基乙縮醛轉形成粗標題化合物。藉由製備性 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物 (經過此 4 步驟之產量為 15%) 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.38 (s, 3H) , 0.84 – 0.99 (m, 3H) , 1.08 – 1.15 (m, 1H) , 1.46 – 2.88 (m, 16H) , 3.26 – 3.35 (m, 1H) , 4.47 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H) , 4.86 – 4.97 (m, 2H) , 5.70 – 5.79 (m, 1H) , 5.81 (s, 1H) , 7.26 – 7.30 (m, 2H) , 7.35 (dd, $J = 8$ 和 5Hz , 1H) , 7.49 – 7.53 (m, 2H) , 7.86 (dt, $J = 8$ 和 1Hz , 1H) , 8.58 (dd, $J = 5$ 和 1Hz , 1H) , 8.84 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H) 。

(38)

實例 14

[11 β , 16 α (E) , 17 β] - 17 - 環丙羰基 - 16 - (2 - 苯基乙炔基) - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基] 雌 - 4 , 9 - 二烯 - 3 - 酮的製備方法

在純化 (11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 乙炔基 - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基] - 雌 - 4 , 9 - 二烯 - 3 - 酮時，將此標題化合物以副產物之型式分離出來 (2 % 產量) 。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ 0.41 (s , 3H) , 0.83 - 1.15 (m , 4H) , 1.50 - 2.91 (m , 16H) , 3.43 - 3.53 (m , 1H) , 4.49 (d , $J = 7\text{Hz}$, 1H) , 5.82 (s , 1H) , 6.12 (dd , $J = 16$ 和 8Hz , 1H) , 6.32 (d , $J = 16\text{Hz}$, 1H) , 7.17 - 7.22 (m , 1H) , 7.26 - 7.40 (m , 7H) , 7.50 - 7.54 (m , 2H) , 7.85 - 7.91 (m , 1H) , 8.56 - 8.61 (m , 1H) , 8.83 - 8.87 (m , 1H) 。

實例 15

(11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 乙炔基 - 11 - [4 - (6 - 甲氧基吡啶 - 3 - 基) 苯基] - 雌 - 4 , 9 - 二烯 - 3 - 酮的製備方法

利用實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序 (在最後步驟中使用 6 - 甲氧基 - 3 - 吡啶基二羥硼酸) 將 (16 α , 17 β) - 17 - (環丙羰基) - 16 - 乙炔基雌 - 5 (10) , 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮環形 1 , 2 - 乙二基乙縮醛

(39)

轉形成粗標題化合物。從己烷中結晶而出以進行純化，以產生該標題化合物（經過此 4 步驟之產量為 24%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.39 (s, 3H), 0.84 – 2.87 (m, 20H), 3.26 – 3.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.45 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 4.88 (d, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 5.70 – 5.81 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.77 (dd, $J = 8$ 和 3Hz , 1H), 8.37 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H)。

實例 16

(11 β , 16 α , 17 β) – 17 – 環丙羰基 – 16 – 乙基 – 11 – [4 – (3 – 吡啶基) 苯基]雌 – 4, 9 – 二烯 – 3 – 酮的製備方法

a. (16 α , 17 β) – 17 – (環丙羰基) – 16 – 乙雌 – 5 (10), 9 (11) – 二烯 – 3 – 酮環形 1, 2 – 乙二基乙縮醛

根據實例 1 步驟 d 中所描述之程序，將 17 – (環丙羰基) 雌 – 5 (10), 9 (11), 16 – 三烯 – 3 – 酮環形 1, 2 – 乙二基乙縮醛和乙基鎂化氫進行反應，以產生該標題化合物 (87% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.60 (s, 3H), 0.80 – 2.64 (m, 28H), 3.99 (s, 4H), 5.54 – 5.58 (m, 1H)。

(40)

b. (11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-乙基 - 11-[4-(3-吡啶基)苯基]-雌-4,9-二烯-3-酮

利用實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序，將 (16 α , 17 β) - 17-(環丙羰基) - 16-乙基雌-5(10), 9(11)-二烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛轉形成粗標題化合物。藉由製備性 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物（經過此 4 步驟之產量為 22%）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.35 (s, 3H), 0.82 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 0.87 - 0.98 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 1H), 1.25 - 1.34 (m, 2H), 1.41 - 1.64 (m, 5H), 1.91 - 1.99 (m, 1H), 2.03 - 2.11 (m, 1H), 2.24 - 2.85 (m, 10H), 4.46 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 7$ 和 5Hz , 1H), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (dt, $J = 8$ 和 1Hz , 1H), 8.57 (dd, $J = 5$ 和 1Hz , 1H), 8.84 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H)。

實例 17

(11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16-乙基 - 11-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)苯基]-雌-4,9-二烯-3-酮的製備方法

(41)

利用實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序，在最後步驟中使用 6-甲氧基-3-吡啶基二羥硼酸，將 (16 α ，17 β) - 17- (環丙羰基) - 16-乙基雌-5 (10)，9 (11) - 二烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛轉形成粗標題化合物。藉由管柱色層分析進行純化，以產生該標題化合物 (經過此 4 步驟之產量為 14%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.35 (s, 3H), 0.82 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 0.85 - 0.99 (m, 4H), 1.07 - 1.13 (m, 1H), 1.25 - 1.34 (m, 2H), 1.41 - 2.84 (m, 16H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.77 (dd, $J = 8$ 和 2Hz , 1H), 8.37 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H)。

實例 18

(11 β ，17 β) - 17-環丙羰基-11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4，9-二烯-3-酮的製備方法

a. (17 β) - 17- (環丙羰基) 雌-5 (10)，9 (11) - 二烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛

在氮氣下，將 K-喜樂催德 (K-selectride) (1M，在 THF 中，12.1 毫升，12.1 毫莫耳) 一滴滴地加入在 THF (105 毫升) 中之 17- (環丙羰基) 雌-5 (10)，9 (11)，16-三烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛 (3.7 克，10.0 毫莫耳) 的冷卻溶液 (-78°C) 中，同時將

(42)

反應溫度保持在 -70°C 以下。將溶液攪拌 20 分鐘後，將飽和水溶性 Na_2SO_4 溶液一滴滴地加入其中，再加入水。將有機層分開，以醋酸乙酯萃取水層三次。以鹽水清洗合併的有機層，乾燥 (Na_2SO_4) 後蒸發至乾。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO_2 , 庚烷 / 醋酸乙酯, 4 / 1), 以產生 (17 β) - 17 - (環丙羰基) 雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛 (2.1 克, 5.8 毫莫耳, 57% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.59 (s, 3H), 0.80 - 2.59 (m, 23H), 2.86 (t, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 4H), 5.55 - 5.60 (m, 1H)。

b. (17 β) - 17 - (環丙羧甲基) 雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛

在氮大氣下，將在二乙醚 (54 毫升) 中之 17 - (環丙羰基) 雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮環形 (1, 2 - 乙二基乙縮醛) (2.1 克, 5.8 毫莫耳) 的溶液慢慢地加入在二乙醚 (36 毫升) 中之氫化鋁鋰 (262 毫克, 6.9 毫莫耳) 的冷卻 (0°C) 懸浮液中。在 0°C 攪拌 1 小時後，將飽和水溶性 Na_2SO_4 溶液加入其中，直到灰色消失。加入固體 Na_2SO_4 ，並將混合物過濾，以醋酸乙酯清洗後，將濾液蒸發至乾，以產生環形 (17 β) - 17 - (環丙羧甲基) 雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3 - 酮 1, 2 - 乙二基乙縮醛 (2.2 克, 5.8 毫莫耳, $> 100\%$ 產量, 產物仍含

(43)

有一些醋酸乙酯)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.20 – 0.59 (m, 4H), 0.70 (s, 3H), 0.82 – 2.59 (m, 21H), 2.85 (dt, $J = 9$ 和 4Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 5.53 – 5.58 (m, 1H)。

c. (5 α , 11 β , 17 β) – 11 – (4-溴苯基) – 17 – (環丙基羥甲基) – 5 – 羥基雌 – 9 – 烯 – 3 – 酮環形 1, 2 – 乙二基乙縮醛

根據實例 1 步驟 e 和 f 中所描述之程序，將 (17 β) – 17 – (環丙基羥甲基) 雌 – 5 (10), 9 (11) – 二烯 – 3 – 酮環形 1, 2 – 乙二基乙縮醛轉形成標題化合物 (26% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.12 – 0.57 (m, 7H), 0.79 – 0.89 (m, 1H), 1.10 – 2.12 (m, 17H), 2.27 – 2.40 (m, 2H), 2.65 – 2.76 (m, 2H), 3.88 – 4.03 (m, 4H), 4.14 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 4.34 (s, 1H), 7.08 – 7.13 (m, 2H), 7.32 – 7.36 (m, 2H)。

d. (5 α , 11 β , 17 β) – 11 – (4-溴苯基) – 17 – (環丙基羥基) – 5 – 羥基雌 – 9 – 烯 – 3 – 酮環形 1, 2 – 乙二基乙縮醛

將 4-甲基嗎啶 N-氧化物 (438 毫克, 3.7 毫莫耳) 和四-丙銻鈣酸化物 (VII) (28 毫克, 0.08 毫莫耳) 加

(44)

入在丙酮（25 毫升）中之（ 5α ， 11β ， 17β ）-11-（4-溴苯基）-17-（環丙羥甲基）-5-羥基雌-9-烯-3-酮環形（1,2-乙二基乙縮醛）（726 毫克，1.3 毫莫耳）的溶液中，並將反應混合物在室溫、氮氣下攪拌 2 小時。加入矽石和庚烷（14 毫升），並將混合物攪拌 1 小時，再將其通過代卡利特過濾，且以醋酸乙酯適當地清洗之。將濾液蒸發至乾，以產生（ 5α ， 11β ， 17β ）-11-（4-溴苯基）-17-（環丙羥甲基）-5-羥基雌-9-烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛（732 毫克，1.3 毫莫耳，100% 產量）。

^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ）： δ 0.21（s，3H），0.80-2.39（m，22H），2.66-2.74（m，2H），3.88-4.05（m，4H），4.23（d， $J=7\text{Hz}$ ，1H），4.37（s，1H），7.06-7.10（m，2H），7.34-7.38（m，2H）。

e.（ 11β ， 17β ）-11-（4-溴苯基）-17-環丙羥基-4,9-二烯-3-酮

根據實例 1 步驟 g 中所描述之程序，將（ 5α ， 11β ， 17β ）-11-（4-溴苯基）-17-（環丙羥甲基）-5-羥基雌-9-烯-3-酮環形 1,2-乙二基乙縮醛轉形成標題化合物（65% 產量）。

^1H NMR（400MHz， CDCl_3 ）： δ 0.27（s，3H），0.83-2.83（m，22H），4.34（d， $J=7\text{Hz}$ ，1H），5.79（s，1H），7.02-7.07（m，2H），7.37-7.42（m，2H）。

(45)

f. (11 β , 17 β) - 17-環丙羰基 - 11 - [4 - (3-吡啶基) 苯基] - 雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮

利用實例 1 步驟 h 中所描述之程序，將 (11 β , 17 β) - 11 - (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 4, 9-二烯 - 3-酮轉形成粗標題化合物。藉由製備性 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物 (66% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (s, 3H), 0.84 - 2.82 (m, 21H), 2.92 (d, $J = 13\text{Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8$ 和 5Hz , 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.86 (dt, $J = 8$ 和 1Hz , 1H), 8.58 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H)。

實例 19

(11 β , 17 β) - 17-環丙羰基 - 11 - [4 - (6-甲氧基吡啶 - 3-基) 苯基] - 雌 - 4, 9-二烯 - 3-酮的製備方法

利用實例 1 步驟 h 中所描述之程序，利用 6-甲氧基 - 3-吡啶基二羥硼酸作為試劑，將 (11 β , 17 β) - 11 - (4-溴苯基) - 17-環丙羰基 - 4, 9-二烯 - 3-酮轉形成粗標題化合物。藉由製備性 LCMS 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物 (60% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.32 (s, 3H), 0.83

(46)

— 2.81 (m , 21H) , 2.91 (d , $J = 13\text{Hz}$, 1H) , 3.98 (s , 3H) , 4.44 (d , $J = 7\text{Hz}$, 1H) , 5.80 (s , 1H) , 6.80 (d , $J = 8\text{Hz}$, 1H) , 7.22 — 7.26 (m , 2H) , 7.42 — 7.46 (m , 2H) , 7.77 (dd , $J = 8$ 和 2Hz , 1H) , 8.37 (d , $J = 2\text{Hz}$, 1H) 。

實例 20

(11 β , 17 β) — 17 — 環丙羰基 — 17 — 甲基 — 11 — [4 — (3 — 吡啶基) 苯基]雌 — 4 , 9 — 二烯 — 3 — 酮的製備方法

a. (17 β) — 17 — (環丙羰基) — 17 — 甲基雌 — 5 (10) , 9 (11) — 二烯 — 3 — 酮環形 1 , 2 — 乙二基乙縮醛

在氮氣下，將 L — 喜樂催德 (L-selectride) (3.0 毫升，3.0 毫莫耳，1M，在 THF 中) 慢慢地加入在乾 THF (20 毫升) 中之 17 — (環丙羰基) 雌 — 5 (10) ， 9 (11) ， 16 — 三烯 — 3 — 酮環形 1 , 2 — 乙二基乙縮醛 (500 毫克，1.4 毫莫耳) 和 1 , 3 — 二甲基 — 3 , 4 , 5 , 6 — 四氫 — 2 (1H) — 嘧啶酮 (0.33 毫升，2.7 毫莫耳) 的冷卻 (-78°C) 和攪拌過的溶液中。在 -78°C 1 小時後，加入甲基碘 (1.7 毫升，27 毫莫耳) 。將反應混合物再攪拌 1.5 小時，同時將溫度提高至 -30°C 。將反應混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取之。以飽和水溶性 NaHCO_3 溶液和鹽水清洗合併的有機層，乾燥 (MgSO_4) 後，將溶劑在真空器中蒸發去除。藉由管柱色層分析法將粗產物純化 (SiO_2 , 庚烷 / 醋酸乙酯 , 9 / 1 , 體積 / 體積) ，以產生 (

(47)

17 β) - 17- (環丙羰基) - 17- 甲基雌 - 5 (10) , 9 (11) - 二烯 - 3- 酮環形 1, 2- 乙二基乙縮醛 (255 毫克, 0.67 毫莫耳, 49% 產量) 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.67 (s, 3H) , 0.78 - 2.72 (m, 27H) , 1.23 (s, 3H) , 3.96 - 4.02 (m, 4H) , 5.57 - 5.61 (m, 1H) 。

b. (11 β , 17 β) - 17- 環丙羰基 - 17- 甲基 - 11- [4 - (3- 吡啶基) 苯基]雌 - 4, 9- 二烯 - 3- 酮

利用實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序, 將 (17 β) - 17- (環丙羰基) - 17- 甲基雌 - 5 (10) , 9 (11) - 二烯 - 3- 酮環形 1, 2- 乙二基乙縮醛轉形成粗標題化合物。藉由 HPLC 進行純化, 再進行凍乾, 以產生該標題化合物 (經過此 4 步驟之產量為 19%) 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.42 (s, 3H) , 0.80 - 2.82 (m, 24H) , 2.28 (s, 3H) , 4.48 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 5.80 (s, 1H) , 7.30 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 7.34 (dd, $J=4$ 和 8Hz , 1H) , 7.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 7.85 (dt, $J=2$ 和 8Hz , 1H) , 8.57 (dd, $J=2$ 和 4Hz , 1H) , 8.84 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H) 。

實例 21

(11 β , 16 α , 17 β) - 17- 環丙羰基 - 16, 17- 二氫 - 11- [4 - (3- 吡啶基) 苯基] - 3'-H- 環丙 [16, 17]雌 -

(48)

4, 9, 16-三烯-3-酮的製備方法

a. (16 α , 17 β) - 17-(環丙羰基) - 16, 17-二氫 - 3 β -H-環丙[16, 17]雌 - 5(10), 9(11), 16-三烯-3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛

在氮大氣下，將氫化鈉（60%油分散液，197 毫克，4.9 毫莫耳）加入在 DMSO（20 毫升）中之三甲基氧鎢化碘（960 毫克，1.1 毫莫耳）的攪拌溶液中。30 分鐘後，將在乾 THF（4 毫升）中之 17-(環丙羰基)雌 - 5(10), 9(11), 16-三烯-3-酮環形（1, 2-乙二基乙縮醛）（400 毫克，1.1 毫莫耳）的溶液加入其中。1 小時後，將反應混合物倒入冰水中，並以醋酸乙酯萃取之。以鹽水清洗合併的有機層，乾燥（MgSO₄）後，將溶劑在真空器中蒸發。藉由管柱色層分析法將粗產物純化（SiO₂，梯度：庚烷 / 醋酸乙酯 = 9 / 1，體積 / 體積至庚烷 / 醋酸乙酯 = 3 / 7，體積 / 體積），以產生 (16 α , 17 β) - 17-(環丙羰基) - 16, 17-二氫 - 3 β -H-環丙[16, 17]雌 - 5(10), 9(11), 16-三烯-3-酮環形 1, 2-乙二基乙縮醛（102 毫克，0.25 毫莫耳，91% 產量）。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）： δ 0.72 - 2.50（m, 28H），0.98（s, 3H），3.97 - 4.02（m, 4H），5.56 - 5.60（m, 1H）。

b. (11 β , 16 α , 17 β) - 17-環丙羰基 - 16, 17-二氫 - 11-[4-(3-吡啶基)苯基] - 3 β -H-環丙[16,

(49)

17]雌 - 4, 9, 16 - 三烯 - 3 - 酮

利用實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序，將 (16 α , 17 β) - 17 - (環丙羰基) - 16, 17 - 二氫 - 3'H - 環丙 [16, 17]雌 - 5 (10), 9 (11), 16 - 三烯 - 3 - 酮環形 1, 2 - 乙二基乙縮醛轉形成粗標題化合物。藉由 HPLC 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物 (經過此 4 步驟之產量為 24%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.70 (s, 3H), 0.68 - 2.78 (m, 23H), 3.03 (d, $J = 12$, 1H), 4.41 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J = 4$ 和 8Hz , 1H), 7.49 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dt, $J = 2$ 和 8Hz , 1H), 8.57 (dd, $J = 2$ 和 5Hz , 1H), 8.83 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H)。

實例 22

(11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基 - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基]雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮 3 - 肱的製備方法

將羥基胺氫氯化物 (20 毫克, 0.30 毫莫耳) 和水 (1 毫升) 加入在二噁烷 (2 毫升) 中之 100 毫克 (0.20 莫耳) 的 (11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基 - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基]雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮的攪拌溶液中。將反應混合物在室溫攪拌一整夜，然後以二氯甲烷萃取三次。將合併的有機層通過相分離過濾器乾燥

(50)

，並蒸發至乾。將粗產物藉由 HPLC 進行純化，再進行凍乾，以產生為 E/Z 混合物 (2:1) 之 (11 β ，16 α ，17 β) - 17-環丙羰基 - 16-甲基 - 11-[4-(3-吡啶基)苯基]雌 - 4,9-二烯 - 3-酮 3-脞 (85 毫克，0.17 毫莫耳，84% 產量)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.31 和 0.32 (2x s, 在全部 3H 中) , 0.83 - 2.95 (m, 25H) , 4.37 - 4.42 (m, 1H) , 5.89 和 6.55 (2x s, 在全部 1H 中) , 7.26 - 7.32 (m, 2H) , 7.35 (dd, J = 8 和 5 Hz, 1H) , 7.47 - 7.51 (m, 2H) , 7.86 (dt, J = 8 和 1 Hz, 1H) , 8.57 (dd, J = 5 和 1 Hz, 1H) , 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H) 。

實例 23

(11 β) - 11-[4-(3-吡啶基)苯基]-17,24-環-19,21-二去甲膽 - 4,9-二烯 - 3,20-二酮的製備方法

根據實例 1 步驟 e、f、g 和 h 中所描述之程序，將 17,24-環-19,21-二去甲膽 - 5(10),9(11)-二烯 - 3,20-二酮環形 3-(1,2-乙二基乙縮醛) (US5084450) 轉形成粗標題化合物。藉由製備性 HPLC 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物 (18% 產量)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.47 (s, 3H) , 1.24 - 2.82 (m, 22H) , 4.48 (d, J = 7 Hz, 1H) , 5.80 (s,

(51)

1H) , 7.23 – 7.27 (m , 2H) , 7.35 (dd , J = 8 和 4Hz , 1H) , 7.46 – 7.51 (m , 2H) , 7.84 (dt , J = 8 和 1Hz , 1H) , 8.58 (dd , J = 4 和 1Hz , 1H) , 8.82 (d , J = 1Hz , 1H) 。

實例 24

(11 β) – 11 – [4 – (6 – 甲氧基吡啶 – 3 – 基) 苯基] – 17 , 24 – 環 – 19 , 21 – 二去甲膽 – 4 , 9 – 二烯 – 3 , 20 – 二酮的製備方法

利用實例 25 中所描述之程序，在最後步驟中使用 6 – 甲氧基 – 3 – 吡啶基二羥硼酸作為硼酸化物，從 17 , 24 – 環 – 19 , 21 – 二去甲膽 – 5 (10) , 9 (11) – 二烯 – 3 , 20 – 二酮環形 3 – (1 , 2 – 乙二基乙縮醛) 取得設標題化合物 (17% 產量) 。

^1H NMR (400MHz , CDCl_3) : δ 0.47 (s , 3H) , 1.25 – 2.81 (m , 22H) , 3.98 (s , 3H) , 4.46 (d , J = 7Hz , 1H) , 5.80 (s , 1H) , 6.80 (d , J = 9Hz , 1H) , 7.18 – 7.22 (m , 2H) , 7.40 – 7.44 (m , 2H) , 7.75 (dd , J = 9 和 2Hz , 1H) , 8.36 (d , J = 2Hz , 1H) 。

實例 25

(11 β) – 11 – [4 – (3 – 吡啶基) 苯基] – 17 , 24 – 環 – 19 , 21 – 二去甲膽 – 4 , 9 – 二烯 – 3 , 20 – 二酮氫氧化物的製備方法

(52)

利用實例 2 中所描述之程序，將 (11 β) - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基] - 17, 24 - 環 - 19, 21 - 二去甲膽 - 4, 9 - 二烯 - 3, 20 - 二酮轉形成 (11 β) - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基] - 17, 24 - 環 - 19, 21 - 二去甲膽 - 4, 9 - 二烯 - 3, 20 - 二酮氫氧化物 (100% 產量)。

^1H NMR (600MHz, CDCl_3) : δ 0.45 (s, 3H), 1.33 - 2.80 (m, 22H), 4.50 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.30 - 7.33 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 8.90 (d, $J = 1\text{Hz}$, 1H)。

實例 26

(6 β , 11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 6.16 - 二甲基 - 11 - [4 - (3 - 吡啶基) 苯基] 雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮的製備方法

根據實例 1 中所描述之程序，將 (6 β) - 6 - 甲基雌 - 5 (10), 9 (11) - 二烯 - 3, 17 二酮環形 3 - (1, 2 - 乙二基乙縮醛) 轉形成粗標題化合物。藉由製備性 HPLC 進行純化，再進行凍乾，以產生該標題化合物 (14% 產量)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 0.38 (s, 3H), 0.85 - 2.88 (m, 24H), 0.99 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1.32 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 4.46 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J = 5$ 和 8Hz , 1H)

(53)

) , 7.53 (d , J = 8 Hz , 1H) , 7.94 (dt , J = 2 和 8 Hz , 1H) , 8.59 (dd , J = 2 和 4 Hz , 1H) , 8.90 (d , J = 2 Hz , 1H) 。

實例 27

(11 β , 16 α , 17 β) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基 - 11 - [4 - (嘧啶 - 2 - 基) 苯基]雌 - 4 , 9 - 二烯 - 3 - 酮的製備方法

根據實例 8 中所描述之程序，將 (11 β , 16 α , 17 β) - 11 - (4 - 溴苯基) - 17 - 環丙羰基 - 16 - 甲基雌 - 4 , 9 - 二烯 - 3 - 酮和 2 - 三丁錫烷基嘧啶在 110°C 加熱 4 小時，以產生該標題化合物 (17% 產量) 。

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : δ 0.32 (s , 3H) , 0.83 - 2.87 (m , 24H) , 4.47 (d , J = 7.0 Hz , 1H) , 5.80 (s , 1H) , 7.18 (t , J = 4.7 Hz , 1H) , 7.28 - 7.31 (m , 2H) , 8.32 - 8.35 (m , 2H) , 8.79 (d , J = 4.7 Hz , 2H) 。

實例 28

轉激活作用中之黃體酮受體 - B 活性

依 W.G.E.J.Schoonen , 等人 (Anal.Biochem.261 (1998) , 222 - 224) 之描述，在中國大頰鼠卵巢 (CHO) 細胞玻管內生物分析中測定本發明化合物之黃體激素活性 (EC_{50} 和內生性激動活性) 。本發明化合物之抗黃體激素活性 (IC_{50} 和內生性拮抗活性) 係在相當於上述激動分

(54)

析的裝置中，在 0.1 nM 誘導劑 (16 α) - 1-乙基 - 21-
羥基 - 19-去甲孕 - 4-烯 - 3, 20-二酮之存在下，藉由
抑制經由發光酶之黃體酮受體 - B 的轉激活作用來測定。
拮抗作用之效力係以由標準拮抗劑，(6 α , 11 β , 17 β) - 11 - [4 - (二甲胺基) 苯基] - 4', 5' - 二氫 - 6 -
甲基螺 [雌 - 4, 9 - 二烯 - 17, 2' (3' H) - 咪喃] - 3 -
酮所產生之效果的百分比來表示。激動配體不會抑制由誘
導劑產生之發光酶活性的轉激活作用，然而，強和弱之抗
黃體激素，以及具有混合之黃體激素 / 抗黃體激素略圖的
化合物可根據所使用之抗黃體激素或討論中之具混合略圖
的化合物的劑量水準來抑制轉激活作用。本技藝中之技術
熟習人士可察知在上述之裝置中，所測定之 EC₅₀ 多少完
全取決於測試化合物本身之本質；然而，IC₅₀ 則取決於誘
導劑之量和激動 EC₅₀，以及測試化合物本身之本質。因
此，藉由相同量之誘導劑，較強之拮抗劑能產生可測量到
之 IC₅₀，而較弱之拮抗劑可能無法產生可偵測到之結果。

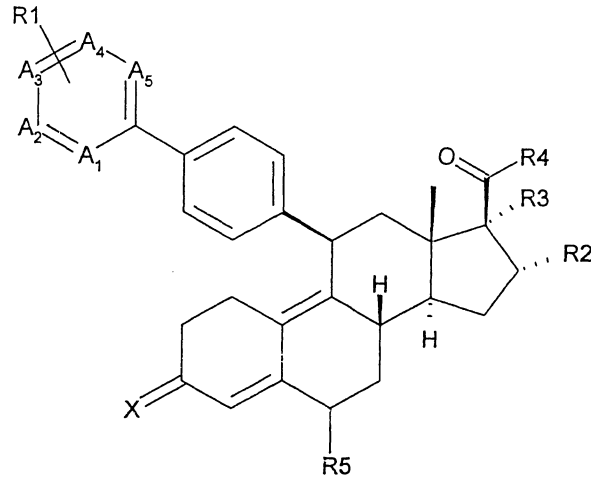
表格

| 實例 | PRB 激動 EC ₅₀ [M] | PRB 激動 Eff(%) | PRB 拮抗 EC ₅₀ [M] | PRB 拮抗 Eff(%) |
|----|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
| 1 | 2E-10 | 49.2 | 2.67E-10 | 46.4 |
| 2 | 3.4E-10 | 44.5 | 3.3E-09 | 47 |
| 3 | 1.2E-10 | 41.5 | 6.28E-10 | 59 |
| 4 | 1.1E-09 | 46.5 | 4.7E-10 | 43 |
| 5 | 4.9E-10 | 50.5 | 8.48E-09 | 50 |
| 6 | 1.3E-09 | 54 | 2.8E-08 | 34 |
| 7 | 1E-09 | 50 | 3.14E-09 | 24 |
| 8 | 3.6E-10 | 50.5 | 3.64E-09 | 37 |
| 9 | 1.13E-09 | 54 | 1.3E-09 | 35 |
| 10 | 2.6E-09 | 49.25 | 1.48E-08 | 32.5 |
| 11 | 1.7E-09 | 56 | 8E-10 | 35 |
| 12 | 4E-09 | 56 | 2.5E-09 | 26.5 |
| 13 | 6.6E-10 | 46.8 | 6.10E-10 | 38 |
| 14 | 5.7E-09 | 49.75 | 2.9E-08 | 34.5 |
| 15 | 7.4E-10 | 41.4 | 9.80E-10 | 44.5 |
| 16 | 2.3E-10 | 34 | 5.96E-10 | 53 |
| 17 | 1.3E-09 | 42 | 7.89E-09 | 51.7 |
| 18 | 8.2E-10 | 36 | 7.51E-10 | 66 |
| 19 | 5.1E-10 | 28.3 | 4.27E-10 | 57 |
| 20 | 4.9E-10 | 37.5 | 1.3E-10 | 58 |
| 21 | 2E-09 | 18 | 1.4E-09 | 58 |
| 22 | 6.4E-10 | 43 | 1.47E-09 | 32 |
| 23 | 2.9E-10 | 17 | 3.25E-10 | 70.8 |
| 24 | 1.5E-10 | 20 | 5.46E-10 | 62 |
| 25 | 4.8E-10 | 17 | 1.1E-09 | 66 |
| 26 | 8.09E-10 | 46 | 2.75E-09 | 17 |
| 27 | 2.54E-09 | 52 | 3.25E-09 | > 27 |

五、中文發明摘要

發明名稱：黃體酮受體調節劑

本發明提供根據式 I 之化合物，



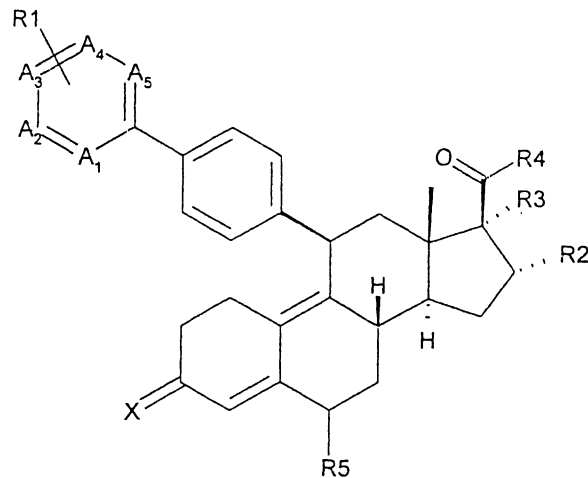
其中

X 為 O、NOH、NO(1-4C) 烷基、NO(1-4C) 酰基；A1-A5 為被 R1 所取代之 C，或 N，其先決條件為 A1-A5 中至少有一，且不超過三個為 N；或者，A1、A2 和 A5 中有一或二個為 N，而其它為被 R1 取代之 C，且

六、英文發明摘要

發明名稱：PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

The subject invention provides a compound according to Formula I, wherein



X is O, NOH, NO(1-4C)alkyl, NO(1-4C)acyl; A1-A5 are C, substituted with R1, or N, provided that at least one and not more than three of A1-A5 are N; or one or two of A1, A2 and A5 are N, and the others are C, substituted with R1, and A3 and A4 together represent a

五、中文發明摘要

A3 和 A4 一起代表一稠合之苯並環，或稠合之五-或六-員含氮芳環，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；R1 為 H、鹵素、（1-4C）烷基和（1-4C）烷氧基；R2 為 H、（1-4C）烷基或（1-6C）烯基，此二者隨意地被一（6-10C）芳基團所取代，而此芳基團隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；且 R3 為 H 或（1-4C）烷基，其隨意地被一或更多個鹵素原子所取代；且 R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；或者，R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6-員碳環；且 R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；或者，R2 為 H 或（1-4C）烷基；且 R3 與 R4 一起形成一 5-、6-，或 7-員飽和或不飽和碳環；R5 為 H 或（1-4C）烷基；或其藥學上可接受之鹽，及／或水合物型，及／或前藥。

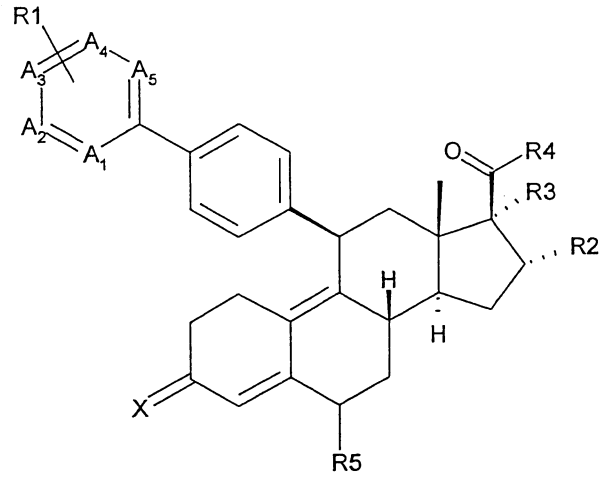
六、英文發明摘要

fused benzo ring or a fused five- or six-membered nitrogen-containing aromatic ring, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; R1 is H, halogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy; R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-6C)alkenyl, both optionally substituted with an (6-10)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms; and R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; or R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; or R2 is H or (1-4C)alkyl; and R3 together with R4 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring; R5 is H or (1-4C)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt and/or hydrate form and/or prodrug thereof.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種根據式 I 之化合物



式I

其中

X 為 O、NOH、NO (1-4C) 烷基、NO (1-4C) 醯基；

A1 - A5 為被 R1 所取代之 C，或 N，其先決條件為 A1 - A5 中至少一個且不超過三個為 N；或者

A1、A2 和 A5 中有一或二個為 N，而其它為被 R1 取代之 C，且 A3 和 A4 一起代表一稠合之苯並環，或稠合之五-或六-員含氮芳環，此二者隨意地被一或更多個鹵素及 / 或 (1-4C) 烷基所取代；

各 R1 係獨立地選自如下群體：H、鹵素、(1-4C) 烷基和 (1-4C) 烷氧基；

R2 為 H、(1-4C) 烷基或 (1-6C) 烯基，此二者隨意地被一 (6-10C) 芳基團所取代，而此芳基團隨意地被一或更多個鹵素及 / 或 (1-4C) 烷基所取代；且

R3 為 H 或 (1-4C) 烷基，其隨意地被一或更多個鹵

(2)

素所取代；且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；或者

R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6- 員碳環；且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；或者

R2 為 H 或（1-4C）烷基；且

R3 與 R4 一起形成一 5-、6-，或 7- 員飽和或不飽和碳環；

R5 為 H 或（1-4C）烷基；

或其藥學上可接受之鹽，及／或水合物型，及／或前藥。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A1 - A5 為被 R1 所取代之 C，或 N，其先決條件為 A1 - A5 中至少一個且不超過三個為 N。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A1、A2 和 A5 中有一或二個為 N，而其它為被 R1 取代之 C，且 A3 和 A4 一起代表一稠合之苯並環，或稠合之五-或六-員含氮芳環，此二者隨意地被鹵素及／或（1-4C）烷基所取代。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R2 為 H、（1-4C）烷基或（1-6C）烯基，此二者隨意地被一（6-10C）芳基團所取代，而此芳基團隨意地被

(3)

一或更多個鹵素及／或 (1-4C) 烷基所取代；且

R3 為 H 或 (1-4C) 烷基，其隨意地被一或更多個鹵素所取代；且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或 (1-4C) 烷基所取代。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6- 員碳環；
且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或 (1-4C) 烷基所取代。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R2 為 H 或 (1-4C) 烷基；且

R3 與 R4 一起形成一 5-、6-，或 7- 員飽和或不飽和碳環。

7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R2 為 H、(1-4C) 烷基或 (1-6C) 烯基，此二者隨意地被一 (6-10C) 芳基團所取代，此芳基團隨意地被一或更多個鹵素及／或 (1-4C) 烷基所取代；且

R3 為 H 或 (1-4C) 烷基，其隨意地被一或更多個鹵素所取代；且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或 (1-4C) 烷基所取代。

8. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6- 員碳環；

(4)

且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代。

9. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中

R2 為 H 或（1-4C）烷基；且

R3 與 R4 一起形成一5-、6-，或7-員飽和或不飽和碳環。

10. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中

R2 為 H、（1-4C）烷基或（1-6C）烯基，此二者隨意地被一（6-10C）芳基團所取代，而此芳基團隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代；且

R3 為 H 或（1-4C）烷基，其隨意地被一或更多個鹵素所取代；且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代。

11. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中

R2 與 R3 一起形成一3-、4-、5-，或6-員碳環；

且

R4 為環丙基或環丙烯基，此二者隨意地被一或更多個鹵素及／或（1-4C）烷基所取代。

12. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中

R2 為 H 或（1-4C）烷基；且

R3 與 R4 一起形成一5-、6-，或7-員飽和或不飽和碳環。

(5)

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 X 為 O。

14. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R4 為環丙基。

15. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R4 為環丙基。

16. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 A1、A3、A4 和 A5 為被 R1 取代之 C，且 A2 為 N。

17. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R2 為 H，(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烯基。

18. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 A1、A3、A4 和 A5 為被 R1 取代之 C，且 A2 為 N；R2 為 H、(1-4C) 烷基或 (1-4C) 烯基；且 R3 為 H 或 (1-4C) 烷基，其隨意地被一或更多個鹵素所取代；且

R4 為環丙基；或者

R2 與 R3 一起形成一 3-、4-、5-，或 6- 員碳環；且

R4 為環丙基。

19. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中

A1、A3、A4 和 A5 為 C；

A2 為 N；

R1 為 H；

R2 為甲基；

R3 為 H；

(6)

R4 為環丙基；

R5 為 H。

20. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中

A1、A3、A4 和 A5 為 C；

A2 為 N；

R1 為 H；

R2 為乙烯基；

R3 為 H；

R4 為環丙基；

R5 為 H。

21. 如申請專利範圍第 1-20 項中之任一項的化合物，其係用於治療法中。

22. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1-20 項中之任一項的化合物，和一藥學上可接受之載體。

23. 如申請專利範圍第 22 項之藥學組成物，其係用來避孕。

24. 如申請專利範圍第 22 項之藥學組成物，其係用於激素替代治療法。

25. 如申請專利範圍第 22 項中之藥學組成物，其係用於治療婦科疾病。

26. 一種如申請專利範圍第 1-20 項中之任一項的化合物於製備藥劑上的用途。

27. 一種如申請專利範圍第 1-20 項中之任一項的化合物於製備避孕劑上的用途。

(7)

28. 如申請專利範圍第 26 項之用途，其中該藥劑係用於激素替代治療法，或用於治療婦科疾病。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

