

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07J 41/00

A61K 31/565 C07J 43/00

C07J 31/00 A61K 31/58

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812631.1

[43] 公开日 2001 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1286693A

[22] 申请日 1998.12.23 [21] 申请号 98812631.1

[30] 优先权

[32] 1997.12.23 [33] DE [31] 19758390.3

[32] 1998.2.10 [33] DE [31] 19806357.1

[86] 国际申请 PCT/EP98/08470 1998.12.23

[87] 国际公布 WO99/33855 德 1999.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2000.6.23

[71] 申请人 舍林公开股份有限公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 罗尔夫·博尔曼 尼克劳斯·海因里希  
赫尔穆特·霍夫迈斯特 尤尔格·克罗尔  
赫尔曼·金策尔 格哈德·绍尔  
路德维希·佐恩  
卡尔-海因里希·弗里策迈尔

莫尼卡·莱斯尔 罗斯玛丽·里希特纳  
西野幸重 卡尔斯腾·帕尔奇克  
马丁·施奈德

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

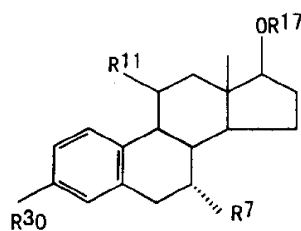
权利要求书 26 页 说明书 93 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯、制备包含所述 11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯的药物制剂的方法以及该物质在制备药物中的应用

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的新型 11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯:

其中 R<sup>11</sup> 是氟或氯原子, 而其他取代基的含意如说明书中所述。本发明的化合物具有抗雌激素和组织选择性雌激素特性, 而且适合于制备药物。

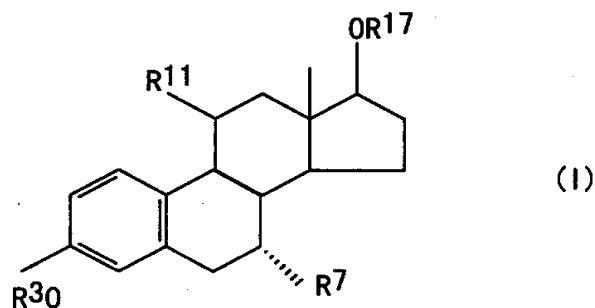


(I)

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1、通式 I 的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，



其中：

$R^3$  意为氢原子，有达 8 个碳原子的烃基或部分式  $R^{3'}-C(O)-$  的基团，其中  $R^{3'}$  意为氢原子或有达 8 个碳原子的烃基或苯基，

$R^7$  意为式  $-A-B-Z-R^{20}$  基团，其中

A 代表直接键或其中亚甲基键合于类固醇的 7-碳原子上的亚苄基，或亚苯基，

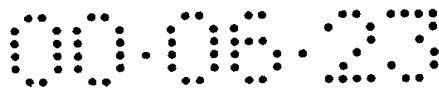
B 代表有 3 至 14 个碳原子的直链或支链的亚烷基、亚烯基或亚炔基，以及

Z 代表  $-NR^{21}-$ ，而  $R^{21}$  代表  $C_1-C_3$  烷基，

$R^{20}$  意为氢原子，有达 10 个碳原子的直链或支链烷基、烯基或炔基，或者是下述基团之一：

$-D-C_nF_{2n+1}$ ，其中 D 是有达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基，而 n 是 1 至 8 的整数，

$-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ ，其中 L 是有 2 至 7 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基，而 p 是 2 至 7 的整数，



$-D-O-(CH_2)_q-$ 芳基, 其中 D 的定义如前所述, q 是 0、1、2 或 3, 而芳基代表任选有一或二处取代的苯基、1-或 2-萘基或杂芳基,

$-D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ , 其中 D 和 n 的定义如前所述, 而 r 代表 1 至 5 的整数,

或者  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与其相连接的氮原子共同形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环, 其任选含一或二个另外的杂原子, 此等杂原子的选自氮、氧和硫, 并是任选经取代的, 或

Z 代表  $-SO_x-$ , 而 X 代表 0、1 或 2,

$R^{20}$  意为有达 10 个碳原子的直链或支链烷基、烯基或炔基, 或者是下述基团之一:

$-D-C_nF_{2n+1}$ , 其中 D 是有达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基, 而 n 是 1 至 8 的整数,

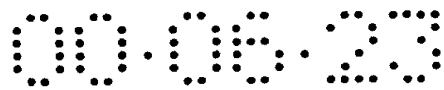
$-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ , 其中 L 是有 2 至 7 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基, 而 p 是 2 至 7 的整数,

$-D-O-(CH_2)_q-$ 芳基, 其中 D 的定义如前所述, q 是 0、1、2 或 3, 而芳基代表任选有一或二处取代的苯基、1-或 2-萘或杂芳基,

$-D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ , 其中 D 和 n 的定义如前所述, 而 r 代表 1 至 5 的整数, 或

Z 代表  $-NR^{31}$ ,

$R^{20}$  是有达 14 个碳原子的、直链或支链的、任选部分氟化的烷基、



烯基或炔基，其可由一至三个杂原子—O—和—S—及—NR<sup>32</sup>—基团中断，其中 R<sup>32</sup> 是氢原子或 C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 烷基，任选于一或二处取代的芳基或杂芳基，任选于一或二处取代的 C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub> 环烷基，任选于一或二处取代的 C<sub>4</sub>—C<sub>15</sub> 环烷基烷基，任选于一或二处取代的 C<sub>7</sub>—C<sub>20</sub> 芳烷基，任选于一或二处取代的杂芳基—C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或任选取代的氨基烷基，及

R<sup>31</sup> 是式—C(O)R<sup>33</sup> 或—CH<sub>2</sub>—R<sup>33</sup> 基团，其中 R<sup>33</sup> 是直链或支链的、任选部分氟化的有达 14 个碳原子的烷基、烯基或炔基，其可由一至三个杂原子—O—和—S—及—NR<sup>32</sup>—基团中断，其中 R<sup>32</sup> 是氢原子或 C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 烷基，任选于一或二处取代的芳基或杂芳基，任选于一或二处取代的 C<sub>3</sub>—C<sub>10</sub> 环烷基，任选于一或二处取代的 C<sub>4</sub>—C<sub>15</sub> 环烷基烷基，任选于一或二处取代的 C<sub>7</sub>—C<sub>20</sub> 芳烷基，任选于一或二处取代的杂芳基—C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> 烷基，任选取代的氨基烷基或亚联苯基，

所述化合物不包括：

11β—氟—7α—{5—[N—甲基—N—3—(4, 4, 5, 5, 5—五氟戊基硫基)—丙基氨基]—戊基}—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17β—二醇

7α—{5—[(2S)—2—(4, 4, 5, 5, 5—五氟戊基硫基甲基)—吡咯烷—1—基]—戊基}—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17β—二醇

7α—{5—[(2R)—2—(4, 4, 5, 5, 5—五氟戊基硫基甲基)—吡咯烷—1—基]—戊基}—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17β—二醇

11β—氟—7α—{5—[2—(4, 4, 5, 5, 5—五氟戊基硫基甲基)—吡咯烷—1—基]—戊基}—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17β—二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基)-丙基氨基]-戊基}-3-羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基)-丙基氨基]-己基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4-三氟甲基苯基硫基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

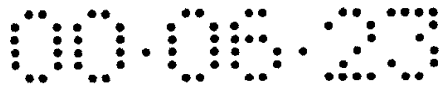
11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-五氟戊烷亚硫酰基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-五氟苯基磺酰基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇,

R<sup>11</sup> 意为氟或氯原子,

R<sup>17</sup> 意为氢原子或部分式 R<sup>17'</sup>-C(O)-基团, 其中 R<sup>17'</sup> 是氢原子或有达 8 个碳原子的烃基。

2、根据权利要求 1 所述的 11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯, 其中, R<sup>3</sup> 是氢原子。



3、根据权利要求 1 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^3$  是苯甲酰基。

4、根据权利要求 1 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^{11}$  是氟原子。

5、根据权利要求 1 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^{17}$  是氢原子。

6、根据权利要求 1 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中，A 是直接键。

7、根据权利要求 6 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^7$  代表式  $-(CH_2)_s-Z-R^{20}$  基团，其中

$s$  是 3 至 8 的整数，

$Z$  代表  $-NR^{21}$ ，而  $R^{21}$  代表  $C_1-C_3$  烷基，

$R^{20}$  意为氢原子， $C_1-C_9$  烷基，或下述基团之一：

—  $(CH_2)_m-C_nF_{2n+1}$ ，其中  $m$  和  $n$  彼此独立是 1 至 8 的整数，

—  $(CH_2)_o-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ ，其中  $o$  是 1、2 或 3，而  $p$  是 2 至 7 的整数，

—  $(CH_2)_m-O-(CH_2)_q-$ 芳基，其中  $m$  的意义如前所述， $q$  是 0、1、2 或 3，而芳基代表任选于一或二处经取代的苯基或杂芳基，

—  $(CH_2)_m-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ ，其中  $m$  和  $n$  的意义如前所述，而  $r$  代表 1 至 5 的整数。

8、根据权利要求 6 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^7$  代表式  $-(CH_2)_s-Z-R^{20}$  基团，其中

$s$  是 3 至 8 的整数，

$Z$  代表  $-NR^{21}$ ，而  $R^{21}$  代表  $C_1-C_3$  烷基，

$R^{20}$  和  $R^{21}$  与其相连接的氮原子形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环，其任选含一或多个另外的选自氮、氧和硫的杂原子，并任选是经取代的。

9、根据权利要求 6 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^7$  代表式  $-(CH_2)_s-Z-R^{20}$  基团，其中

$s$  是 3 至 8 的整数，

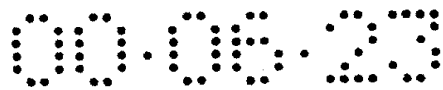
$Z$  代表  $-SO_x-$ ，而  $x$  代表 0、1 或 2，

$R^{20}$  意为  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ ，其中  $m$  和  $n$  的意义如前所述，而  $r$  代表 1 至 5 的整数。

10、根据权利要求 1 所述的  $11\beta$ -卤素- $7\alpha$ -经取代的雌三烯，其中， $R^7$  是选自下列的侧链：



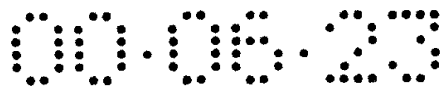
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{C}_4\text{F}_9$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{F}_{13}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_4\text{F}_9$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_6\text{F}_{13}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_8\text{F}_{17}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_9\text{H}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_2\text{F}_5,$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_3\text{F}_7,$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_5\text{F}_{11},$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_7\text{F}_{15},$
- $(\text{CH}_2)_5-1-$ 吡咯烷基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}$  苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}$  苄基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_9\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_9\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_9\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 吡啶基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 对甲苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 对乙氧基苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 对甲苯基



- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$ -对氯苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$ -O- $\text{CH}_2$ -苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$ -O-对溴苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$ -O-p- $\text{CF}_3$ -苯基。

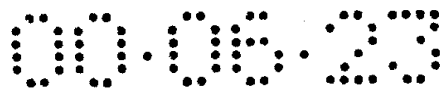
11、根据权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是：

- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-(甲基-氨基)-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇



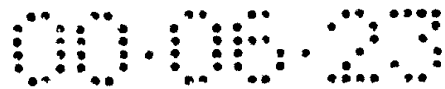
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11 - 十七氟 - 十一碳烷基) - 甲基 - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [甲基 - (3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6 - 九氟 - 己基) - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [甲基 - (7, 7, 8, 8, 8 - 五氟 - 辛基) - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {6 - [甲基 - (7, 7, 8, 8, 8 - 五氟 - 辛基) - 氨基] - 己基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [甲基 - (7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10 - 九氟 - 癸基) - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [甲基 - (7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12 - 十三氟 - 十二碳烷基) - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14 - 十七氟 - 十四碳烷基) - 甲基 - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - {5 - [(3, 4, 4, 5, 5, 5 - 六氟 - 戊 - 2 - 烯基) - 甲基 - 氨基] - 戊基} - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇
- 7 $\alpha$  - {5 - [(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8 - 十二氟 - 辛 - 2 - 烯基) - 甲基 - 氨基] - 戊基} - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇

- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, , 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基- (3-苯氧基-丙基) -氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 7 $\alpha$ -{5-[ (3-苄基氧基-丙基) -甲基-氨基]-戊基}-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基氧基) -丙基氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -[9- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基亚硫酸基) -壬基]-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇
- N-[4- (11 $\beta$ -氟-3, 17-二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-戊基-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-环己基甲基-N-[4- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-苄基-N-[4- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[4- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N- (2-甲氧基-乙基) -苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[4- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N- (3-苯基-丙基) -苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[4- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3,



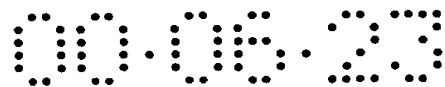
- 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-辛基-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-苯甲酰胺
- N-苄基-4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-辛基-苯甲酰胺
- 3-环己基-N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-丙酰胺
- N-苄基-3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-丙酰胺
- 3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺
- 3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺
- 3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -丁基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺

- 三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—己基—丙酰胺
- 3—环己基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—辛基—丙酰胺
- N—环己基甲基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—(3, 4—二甲氧基苯基)—乙酰胺
- N—苄基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—(3, 4—二甲氧基苯基)—乙酰胺
- N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—(2—甲氧基—乙基)—(3, 4—二甲氧基苯基)—乙酰胺
- N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—(3, 4—二甲氧基苯基)—N—(3—苯基—丙基)—乙酰胺
- N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—己基—(3, 4—二甲氧基苯基)—乙酰胺
- N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—(3, 4—二甲氧基苯基)—N—辛基—乙酰胺
- N—环己基甲基—4—乙氧基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—苯甲酰胺
- N—苄基—4—乙氧基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—苯甲酰胺
- 4—乙氧基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—(2—甲氧基—乙基)苯甲酰胺
- 4—乙氧基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)

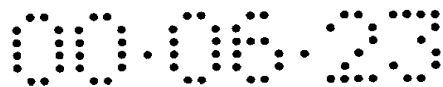


—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—(3—苯基—丙基)—苯甲酰胺  
4—乙氧基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)  
—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—己基—苯甲酰胺  
4—乙氧基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)  
—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—辛基—苯甲酰胺  
N—环己基甲基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3,  
5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—十二碳烷酰胺  
N—苄基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)  
—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—十二碳烷酰胺  
N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—  
7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—(2—甲氧基—乙基)—十二碳烷酰胺  
N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—  
7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—(3—苯基—丙基)—十二碳烷酰胺  
N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—  
7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—己基—十二碳烷酰胺  
N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—  
7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—辛基—十二碳烷酰胺  
N—环己基甲基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3,  
5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—萘—2—基—乙酰胺  
N—苄基—N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)  
—三烯—7 $\alpha$ —基)—丁基]—萘—2—基—乙酰胺  
N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—  
7 $\alpha$ —基)—丁基]—N—(2—甲氧基—乙基)—萘—2—基—乙酰胺  
胺  
N—[4—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—

7 $\alpha$ -基)-丁基]-萘-2-基-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-萘-2-基-乙酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-萘-2-基-N-辛基-乙酰胺  
 N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3,  
 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-4-苯基-丁酰胺  
 N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-  
 三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-4-苯基-丁酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-4-苯基-丁酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-4-苯基-N-(3-苯基-丙基)-丁酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-4-苯基-丁酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-4-苯基-丁酰胺  
 N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3,  
 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-丙酰胺  
 N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-  
 三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-丙酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺  
 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺

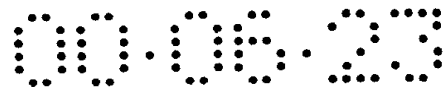


- N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-丙酰胺
- N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-丙酰胺
- 4-联苯基-N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-乙酰胺
- 4-联苯基-N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-乙酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-苯

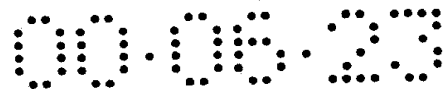


## 甲酰胺

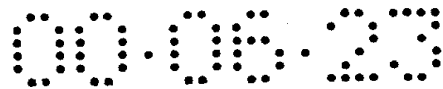
- 4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺
- 4-苄基-4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-苯甲酰胺
- 3-环己基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺
- N-苄基-3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺
- 3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺
- 3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺



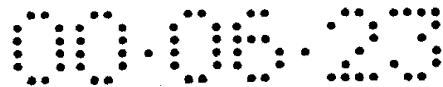
- 三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—N—(3—苯基—丙基)—丙酰胺
- 3—环己基—N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—N—己基—丙酰胺
- 3—环己基—N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—N—辛基—丙酰胺
- N—环己基甲基—N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—(3, 4—二甲氧基—苯基)—乙酰胺
- N—苄基—N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—(3, 4—二甲氧基—苯基)—乙酰胺
- N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—N—(2—甲氧基—乙基)—(3, 4—二甲氧基—苯基)—乙酰胺
- N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—(3, 4—二甲氧基—苯基)—N—(3—苯基—丙基)—乙酰胺
- N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—N—己基—(3, 4—二甲氧基—苯基)—乙酰胺
- N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—(3, 4—二甲氧基—苯基)—N—辛基—乙酰胺
- N—环己基甲基—4—乙氧基—N—[5—(11 $\beta$ —氟—3, 17 $\beta$ —二羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—7 $\alpha$ —基)—戊基]—苯甲酰胺



- N-苄基-4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺
- 4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺
- 4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺
- 4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-苯甲酰胺
- N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-十二碳烷酰胺
- N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-十二碳烷酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-十二碳烷酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-十二碳烷酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-十二碳烷酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-十二碳烷酰胺
- N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-乙酰胺

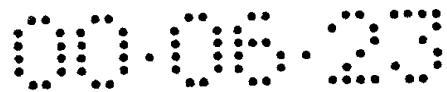


- N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-乙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-萘-2-基-乙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-萘-2-基-乙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-N-辛基-乙酰胺
- N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-4-苯基-丁酰胺
- N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-4-苯基-丁酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-4-苯基-丁酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-4-苯基-N-(3-苯基-丙基)-丁酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-4-苯基-丁酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-4-苯基-丁酰胺
- N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺



- N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-丙酰胺
- N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-丙酰胺
- 4-联苯基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-乙酰胺
- 4-联苯基-N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-乙酰胺
- 4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-乙酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-

- 雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-(2-甲氧基-乙基) -苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-(3-苯基-丙基) -苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-辛基-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-苯甲酰胺
- N-苄基-4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-(2-甲氧基-乙基) -苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-(3-苯基-丙基) -苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-己基-苯甲酰胺
- 4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-7 $\alpha$ -基) -己基]-N-辛基-苯甲酰胺
- 3-环己基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基



—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—丙酰胺

N—苄基—3—环己基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—丙酰胺

3—环己基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—N—(2—甲氧基—乙基) —丙酰胺

3—环己基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—N—(3—苯基—丙基) —丙酰胺

3—环己基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—N—己基—丙酰胺

3—环己基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—N—辛基—丙酰胺

N—环己基甲基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—(3, 4—二甲氧基苯基) —乙酰胺

N—苄基—N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—(3, 4—二甲氧基苯基) —乙酰胺

N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—N—(2—甲氧基—乙基) —(3, 4—二甲氧基苯基) —乙酰胺

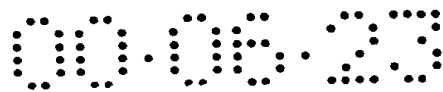
N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—(3, 4—二甲氧基苯基) —N—(3—苯基—丙基) —乙酰胺

N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—7 $\alpha$  —基) —己基]—N—己基—(3, 4—二甲氧基苯基) —乙酰胺

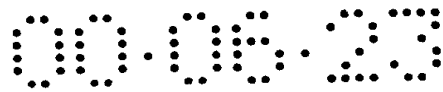
N—[6—(11 $\beta$  —氟—3, 17 $\beta$  —二羟基—雌—1, 3, 5 (10) —三烯—

7 $\alpha$ -基)-己基]- (3, 4-二甲氧基苯基)-N-辛基-乙酰胺  
 N-环己基甲基-4-乙氧基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺  
 N-苄基-4-乙氧基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺  
 4-乙氧基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N- (2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺  
 4-乙氧基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N- (3-苯基-丙基)-苯甲酰胺  
 4-乙氧基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-苯甲酰胺  
 4-乙氧基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-苯甲酰胺  
 N-环己基甲基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-十二碳烷酰胺  
 N-苄基-N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-十二碳烷酰胺  
 N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N- (2-甲氧基-乙基)-十二碳烷酰胺  
 N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N- (3-苯基-丙基)-十二碳烷酰胺  
 N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-十二碳烷酰胺  
 N-[6- (11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-

7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-十二碳烷酰胺  
 N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3,  
 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-乙酰胺  
 N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
 -三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-乙酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-萘-2-基-乙酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-萘-2-基-乙酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-N-辛基-乙酰胺  
 N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3,  
 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-4-苯基-丁酰胺  
 N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
 -三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-4-苯基-丁酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-4-苯基-丁酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-4-苯基-N-(3-苯基-丙基)-丁酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
 7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-4-苯基-丁酰胺  
 N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-



7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-4-苯基-丁酰胺  
9-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1,  
3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-丙酰胺  
N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-丙酰胺  
N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺  
N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺  
N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-丙酰胺  
N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-  
7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-丙酰胺  
4-联苯基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基  
-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-乙酰胺  
4-联苯基-N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1,  
3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-乙酰胺  
4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-乙酰胺  
4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺  
4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-乙酰胺  
4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3, 17 $\beta$ -二羟基-雌-1, 3, 5(10)  
-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-乙酰胺



11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(2-对甲苯基-乙基)-氨基]-戊基}  
-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

7 $\alpha$ -(5-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-氨基}-戊基)-11 $\beta$   
-氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3-苯基-丙基)-氨基]-戊基}-雌  
-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3-吡啶-3-基-丙基)-氨基]-戊  
基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3-对甲苯基-丙基)-氨基]-戊基}  
-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

7 $\alpha$ -(5-{[3-(4-氯-苯基)-丙基]-氨基}-戊基)-11 $\beta$ -氟  
-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

7 $\alpha$ -(5-{[3-(4-乙氧基-苯基)-丙基]-氨基}-戊基)-11 $\beta$   
-氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4-甲基-戊基)-氨基]-戊基}-雌  
-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇。

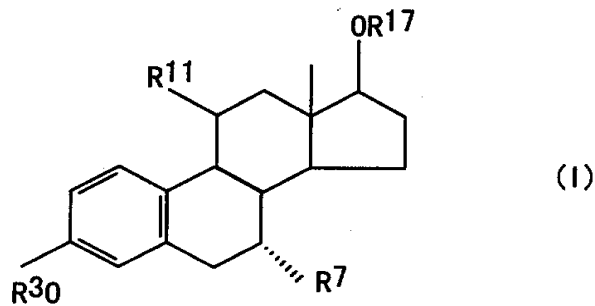
12、根据权利要求1所述的通式I化合物在制备药剂上的用途。

13、一种药物制剂，其含有至少一种根据权利要求1所述的通式I  
化合物和药物上相容的载体。

## 说 明 书

11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯、制备包含所述 11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯的药物制剂的方法以及该物质在制备药物中的应用

本发明涉及式 I 的 11 $\beta$ -卤素-7 $\alpha$ -经取代的雌三烯



其中：

R<sup>3</sup> 意为氢原子，有达 8 个碳原子的烃基或部分式 R<sup>3'</sup>-C(O)- 的基团，其中 R<sup>3'</sup> 意为氢原子或有达 8 个碳原子的烃基，或苯基，

R<sup>7</sup> 意为式 -A-B-Z-R<sup>20</sup> 基团，其中

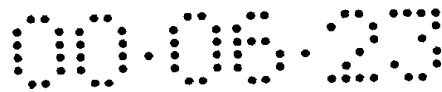
A 代表直接键或其中亚甲基键合于类固醇的 7-碳原子上的亚烷基，或亚苯基，

B 代表有 3 至 14 个碳原子的直链或支链的亚烷基、亚烯基或亚炔基，以及

Z 代表 -NR<sup>21</sup>-，而 R<sup>21</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，

R<sup>20</sup> 意为氢原子，有达 10 个碳原子的直链或支链的烷基、烯基或炔基，或者是下述基团之一：

-D-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>，其中 D 是有达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基，而 n 是 1 至 8 的整数，



$-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ , 其中 L 是有 2 至 7 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基, 而 p 是 2 至 7 的整数,

$-D-O-(CH_2)_q-$ 芳基, 其中 D 的定义如前所述, q 是 0、1、2 或 3, 而芳基代表任选有一或二处取代的苯基、1-或 2-萘基, 或杂芳基,

$-D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ , 其中 D 和 n 的定义如前所述, 而 r 代表 1 至 5 的整数,

或者  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与其相连接的氮原子共同形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环, 其任选含一或二个另外的杂原子, 此等杂原子的选自氮、氧和硫, 并是任选经取代的, 或

Z 代表  $-SO_x-$ , 而 X 代表 0、1 或 2,

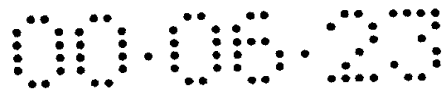
$R^{20}$  意为有达 10 个碳原子的直链或支链的烷基、烯基或炔基, 或者是下述基团之一:

$-D-C_nF_{2n+1}$ , 其中 D 是有达 8 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基, 而 n 是 1 至 8 的整数,

$-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ , 其中 L 是有 2 至 7 个碳原子的直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基, 而 p 是 2 至 7 的整数,

$-D-O-(CH_2)_q-$ 芳基, 其中 D 的定义如前所述, q 是 0、1、2 或 3, 而芳基代表任选有一或二处取代的苯基、1-或 2-萘, 或杂芳基,

$-D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ , 其中 D 和 n 的定义如前所述, 而 r 代表 1 至 5 的整数, 或



Z 代表  $-NR^{31}$ ,

$R^{20}$  是有达 14 个碳原子的、直链或支链的、任选部分氟化的烷基、烯基或炔基, 其可由一至三个杂原子  $-O-$  和  $-S-$  及  $-NR^{32}$  基团中断, 其中  $R^{32}$  是氢原子或  $C_1-C_3$  烷基, 任选于一或二处取代的芳基或杂芳基, 任选于一或二处取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基, 任选于一或二处取代的  $C_4-C_{15}$  环烷基烷基, 任选于一或二处取代的  $C_7-C_{20}$  芳烷基, 任选于一或二处取代的杂芳基  $-C_1-C_6$  烷基或任选取代的氨基烷基, 及

$R^{31}$  是式  $-C(O)R^{33}$  或  $-CH_2-R^{33}$  基团, 其中  $R^{33}$  是直链或支链的、任选部分氟化的有达 14 个碳原子的烷基、烯基或炔基, 其可由一至三个杂原子  $-O-$  和  $-S-$  及  $-NR^{32}$  基团中断, 其中  $R^{32}$  是氢原子或  $C_1-C_3$  烷基, 任选于一或二处取代的芳基或杂芳基, 任选于一或二处取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基, 任选于一或二处取代的  $C_4-C_{15}$  环烷基烷基, 任选于一或二处取代的  $C_7-C_{20}$  芳烷基, 任选于一或二处取代的杂芳基  $-C_1-C_6$  烷基, 任选取代的氨基烷基或亚联苯基,

所述化合物不包括:

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

7 $\alpha$ -{5-[(2R)-2-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[2-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基)-丙基氨基]-戊基}-3-羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基)-丙基氨基]-己基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4-三氟甲基苯基硫基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-五氟戊基硫基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

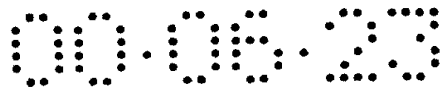
11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-五氟戊烷亚磺酰基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-五氟戊烷磺酰基甲基)-吡咯烷-1-基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇,

R<sup>11</sup> 意为氟或氯原子,

R<sup>17</sup> 意为氢原子或部分式 R<sup>17'</sup>-C(O)-基团, 其中 R<sup>17'</sup> 是氢原子或有达 8 个碳原子的烃基。

上述放弃要求的化合物已描述于 PCT/EP97/04517 中。本发明的变化规定, 侧链 R<sup>7</sup> 不能有在授权于 SK 的 PCT/EP97/04517 中给出的含意。



$R^7$  可有如 EP138 504 B1 所述的类固醇的  $7\alpha$  一侧链的意义。

根据本发明的  $7\alpha$  一经取代的雌三烯优选有氢原子作为  $R^3$ 。但羟基也可被饱和的或不饱和的有达 8 个碳原子的直链或支链烃基醚化，所述烃基例如是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、庚基、己基、或辛基，或是以酰基  $R^{3'}-C(O)$  一酯化的，其中  $R^{3'}$  是氢原子或有达 8 个碳原子的烃基，或苯基。

$R^{11}$  取代基优选是氟原子。

取代基  $R^{17}$  可代表氢原子或部分式  $R^{17'}-C(O)$  一基团，其中  $R^{17'}$  是氢原子或有达 8 个碳原子的烃基。 $R^{17}$  优选是氢原子。此烃基的意义例如是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、庚基、己基或辛基。

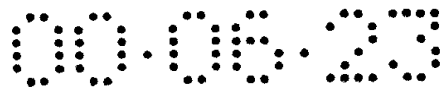
于本发明通式 I 的化合物中，A 代表直接键、亚苯基或亚苄基，于最后情形中，亚甲基键合于类固醇骨架的第 7 个碳原子上。

于本发明的范围中，芳基一词优选是苯基、1-或 2-萘基；优选是苯基。除非另有说明，芳基总是包括杂芳基。杂芳基的例子是 2-、3-或 4-吡啶基，2-或 3-咪唑基，2-或 3-噁吩基，2-或 3-吡咯基，2-、4-或 5-咪唑基，吡嗪基，2-、4-或 5-嘧啶基或者 3-或 4-哒嗪基。

于此环中， $R^{20}$  和  $R^{31}$  中的芳烷基可含达 14 个碳原子、优选是 6 至 10 个碳原子，而于烷基链中可含 1 至 8 个、优选是 1 至 4 个碳原子。作为芳烷基，例如，苄基、苯基乙基、苯基丙基、萘基甲基、和萘基乙基是较适宜的。

作为芳基烷基，可提及的例如是咪唑基甲基、噁吩基乙基、和吡啶基丙基。

芳烷基或杂芳基烷基是可经取代的。



如果  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与其上键合的氮原子形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环，该杂环任选含有另外之一或二个选自氮、氧和硫的杂原子，则其特别是吡咯烷、哌啶、吗啉或哌嗪环。

芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳基烷基的取代基可提及的是，例如，三氟甲基—、五氟乙基—、三氟甲基硫基—、甲氧基—、乙氧基—、硝基—、氰基—、卤素—（氟、氯、溴、碘）、羟基—、氨基—、单（ $C_{1-8}$  烷基）—或二（ $C_{1-8}$ ）烷基（氨基）（其中二个烷基可相同或相异）、二（芳烷基）氨基（其中二个芳烷基可相同或相异）（芳烷基见  $R^{20}$  和  $R^{31}$  所述）或 1-甲氧基乙酰基氨基。

侧链上的硫原子可以以单硫桥（硫化物）存在，如砜或亚砜。

根据本发明，例如下述的基团可代表侧链  $R^7$ （A 意为直接键）：

式— $(CH_2)_s-Z-R^{20}$  基团，其中

s 是 3 至 8 的整数，

Z 代表— $NR^{21}$ ，而  $R^{21}$  代表  $C_1-C_3$  烷基，

$R^{20}$  意为氢原子， $C_1-C_9$  烷基，或下述基团之一：

- $(CH_2)_m-C_nF_{2n+1}$ ，其中 m 和 n 于每一情形下都独立是 1 至 8 的整数，
- $(CH_2)_o-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ ，其中 o 是 1、2 或 3，而 p 是 2 至 7 的整数，
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_q-$ 芳基，其中 m 的意义如前所述，q 是 0、1、2 或 3，芳基代表任选于一或二处经取代的苯基或杂芳基，
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ ，其中 m 和 n 的意义如前所述，而 r 代表 1 至 5 的整数；

式—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—Z—R<sup>20</sup>基团，其中

s 是 3 至 8 的整数，

Z 代表—NR<sup>21</sup>，而 R<sup>21</sup> 代表 C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> 烷基，

R<sup>20</sup> 和 R<sup>21</sup> 与其上连接的氮原子形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环，其任选含一或二个另外的杂原子，此等杂原子选自氮、氧和硫，且任选是经取代的；

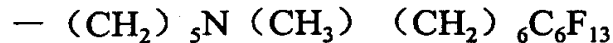
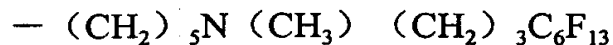
式—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—Z—R<sup>20</sup>基团，其中

s 是 3 至 8 的整数，

Z 代表—SO<sub>x</sub>—，而 X 代表 0、1 或 2，

R<sup>20</sup> 意为—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>，其中 m 和 n 的意义如前所述，而 r 代表 1 至 5 的整数。

可提及的特别的侧链是：



- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_8\text{F}_{17}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_9\text{H}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_2\text{F}_5,$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_3\text{F}_7,$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_5\text{F}_{11},$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_7\text{F}_{15},$
- $(\text{CH}_2)_5-1-$ 吡咯烷基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}$  苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}$  苄基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_9\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_9\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_9\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 吡啶基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 对甲苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-$ 对乙氧基苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 对甲苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-$ 对氯苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-$ 苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 对溴苯基
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2-\text{O}-p-\text{CF}_3-$ 苯基。

特定的通式 I 化合物如实施例内所述。



除了通式 I 化合物外，如果  $R^7$  内有氮原子，本发明还涉及其生理上相容的与有机和无机酸形成的加成盐、含此等通式 I 化合物及其加成盐的药物制剂、以及其用以制备药剂的用途。

用于生成生理上相容的盐的无机和有机酸，如本领域技术人员所知，是适于生成酸加成盐的酸。可述及的酸加成盐特别是盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、酒石酸盐、和甲烷磺酸盐。

通式 I 化合物代表具有强抗雌激素作用的化合物。

根据本发明的化合物是纯抗雌激素或所谓部分拮抗剂，是具部分雌激素作用的抗雌激素，他莫昔芬或雷洛昔芬。与他莫昔芬相反，在通式 I 之部分拮抗剂的拮抗性中，雌激素激动作用以组织选择性方式表现。具体而言，此激动作用出现于骨、心血管系统和中枢神经系统。特别是，对子宫无作用或仅有轻度激动作用。

已广泛的讨论过具有抗雌激素性质的化合物，即与雌激素相比具抑制作用的物质。

与此等通式 I 化合物结构最近似的化合物是 EP 0 138 504 B1 所揭示的类固醇衍生物。此  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5,-五氟戊基亚硫酰基)-n-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇 (EP-A 0138504, 58 页, 倒数第二个化合物) 最近正在对激素依赖性肿瘤 (乳腺癌) 作临床研究, 代表现在所最为人知的化合物, 即此类固醇衍生物中具最强抗雌激素活性的化合物。

EP-A 0376576 的主题是包含性类固醇抑制剂的药物组合物, 其类固醇骨架上有  $7\alpha$ -侧链, 同时在 14-、15-或 16-位上有至少一个其他取代基。

WO 93/10741 揭示多种最多变化的化合物——其他类固醇源和具 2-苯基吲哚骨架的化合物——具抗雌激素和/或抑制雌激素生物合成的

作用。

其他带有 11 $\beta$ -苯基的类固醇抗雌激素描述于 EP—AS 0384842 和 0629635 中。

本发明化合物是抗雌激素，与上述 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5,-五氟戊基亚硫酸基)-n-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇和/或在其部分雌激素作用上不同于 7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5,-五氟戊基亚硫酸基)-n-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇的化合物相比，有更强的抗雌激素作用。

与已知的 EP—A 0138504 和 EP—A 0367576 相比，本发明通式 I 化合物的不同处在于有另一个 11 $\beta$ -氟原子。

本发明化合物此一构造上的修改在有利性质方面具决定性的重要性。

本发明化合物的抗雌激素作用系以反式激活 (transactivation) 实验中鉴定的 [Demirpence, E.; Duchesne, M.-J.; Badia, E.; Gagne, D.和 Pons, M.: MVLN Cells: a Bioluminescent MCF-7-Derived Cell Line to Study the Modulation of Estrogenic Activity; J. Steroid Molec. Biol., 第 46 卷, No.3, 355-364 (1993); 以及 Berry, M.; Metzger, D. Chambon P.: Role of the Two Activating Domains of the Estrogen Receptor in the Cell-type and Promoter-context Dependent Agonistic Activity of the Anti-estrogen 4-Hydroxytamoxifen; The EMBO Journal, 第 9 卷, 2811-2818 (1990)]。

将 MVLN 细胞用报道基因 Vit-TK-LUC 稳定地贯穿。在有 0.1nM 雌二醇的存在下测定抗雌激素活性强度。

此新颖化合物的 IC<sub>50</sub> 值在毫微摩尔的范围内。在 MVLIN 细胞系中，实施例 3 和 8 的化合物的 IC<sub>50</sub> 值如下 (根据以上参考文献方法完成)：

化合物	IC50 [nM]	IC50 [nM]
	MVLN	HeLa
实施例 3	6.3	0.2
实施例 8	37	8

以幼鼠作子宫生长实验，口服（体内抗雌激素作用实验）也证实本发明化合物的抗雌激素作用。实验如下所述：

### 幼鼠子宫生长实验（抗雌激素作用）

#### 此法原理

在啮齿动物中，使用雌激素时子宫的反应是其重量增加（增生和水滞留）。此生长可通过同时给药具抗雌激素作用的化合物而进行剂量依赖性抑制。

### 实验的实施

#### 动物

幼雌鼠，开始实验时重 35—45 g，每剂量 5—6 只鼠。

#### 物质的调配与给药

在经口给药时，将物质溶于一份乙醇（E）内，然后加 9 份花生油（EO）制成。

#### 实验准备

将刚生下的幼鼠在作实验前先使其习惯笼内生活一天，并立即给予食物——在笼内给予。然后用 0.5  $\mu$ g 雌二醇苯甲酸盐（EB）治疗鼠，每天一次，连续三天。EB 经皮下（s.c.）给药，实验物质经口给药。

最后给药后 24 小时，称动物体重，杀死，取出子宫。由制得的子宫测出湿重（无内容物）。

### 对照组

负对照：载体（E/EO），0.2 ml/动物/天

正对照：0.5  $\mu$ g EB/0.1 ml/动物/天

### 评估

由每组的相对器官重量（mg/100 g 体重）测定带有标准误差的平均值（ $X+SD$ ），并在以 Dunnett 检验（ $p<0.05$ ）中测定与对照组（EB）的差异显著性。与 EB—对照组比较计算抑制（以%表示）。以协变分析和回归分析测定实验物质的相对作用。

#### 对鼠的抗雌激素作用

实施例化合物	0.3 mg 时的抗雌激素作用[%抑制]
3	68
8	0

于下述体外雌激素作用实验中显示，做为本发明目的的纯抗雌激素，通式 I 化合物显示无作用，最佳情况下只有轻度激动作用，即最多为雌二醇作用的 20% 的激动作用。

### 部分雌激素作用

纯抗雌激素与部分激动剂（即组织选择性雌激素）之间无明显界线。具轻度激动作用的化合物也可用于下述纯抗雌激素的适应症。

本发明化合物的部分雌激素作用是通过反式激活实验测定的。将



HeLa 细胞用人雌激素受体表达载体 (HEGO) 和报告基因 rPR-TK-CAT 贯穿。此报告基因在 TK-CAT 基因前有兔孕酮受体基因 (+698/+729 区) 的“雌激素反应元素” (Savouret, J.F.; Bailly, A.; Misrahi, M.; Rauch, C.; Redeuilh, G.; Chauchereau, A.; Milgrom, E.; Characterization of the Hormone Responsive Element Involved in the Regulation of the Progesterone Receptor Gene, EMBO J. 10, 1875-1883(1991))。

此雌激素作用以  $1 \mu\text{M}$  浓度测定。

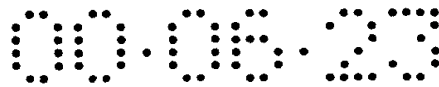
#### 部分雌激素作用

实施例化合物	Rpr-TK 启动子[%雌二醇]*的活化
3	-25
8	48
18	29
12	34
22	53

\*负值意为于对照组值的下有报告基因活性抑制。

本发明化合物，特别如果纯抗雌激素，适于治疗雌激素依赖性疾 病，例如乳腺癌（他莫昔芬抗性乳腺癌的二线治疗；代替柠檬酸三苯 氧胺的乳腺癌的辅助治疗）；子宫内膜癌，前列腺癌，前列腺肥大， 不排卵性不孕症和黑素瘤。

此外，此通式 I 之抗雌激素可用作 EP 346 014 B1 所述的产物的成 分。此等产物含雌激素和纯抗雌激素，特别是供同时、顺序和分别用 于停经期和停经后女人的选择性雌激素治疗。通式 I 化合物，特别是 如果是纯抗雌激素，可与抗孕激素（竞争性孕酮拮抗剂）合用以治疗 激素依赖性肿瘤（EP310 542A）。



其他可使用通式 I 化合物的适应症是男性脱发、扩散性脱发、由化疗引起的脱发和多毛(Hye-Sun Oh 和 Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525-12530)。

此外, 通式 I 化合物可用于治疗子宫内膜异位和子宫内膜癌。

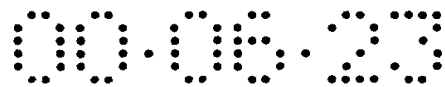
通式 I 化合物还可用于制备控制男和女生育力的药物组合物(男性生育力控制: DE-A 19510862.0)。

有组织选择性的部分雌激素作用的通式 I 化合物首先可用于预防和治疗骨质疏松, 并可制备用于停经前、停经中、和停经后替代治疗(HRT=激素替代治疗)制剂(Black, L.J.; Sato, M.; Rowley, E.R.; Magee, D.E.; Bekele, A.; Williams, D.D.; Cullinan, G.J.; Bendele, R.; Kauffman, R.F.; Bensch, W.R.; Frolik, C.A.; Termine, J.D.和 Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481HC1] Prevents Bone Loss and Reduces Serum Cholesterol without Causing Uterine Hypertrophy in Ovariectomized Rats; J. Clin. Invest. 93: 63-69, 1994)。

本发明还涉及含至少一种通式 I 化合物(和其生理上相容的与有机或无机酸形成的加成盐)的药物制剂, 以及此等化合物在制备药剂中的用途, 特别是用于治疗雌激素依赖性疾病和肿瘤的药物制剂, 及供激素替代治疗(HRT)的药剂。

本发明化合物及其酸加成盐适于制备药物组合物和制剂。此等药物组合物或制剂含一或多种本发明化合物或其酸加成盐作为活性成分, 任选与其他具药理活性或药物活性的物质混合。药剂的制备以已知方式进行, 可使用已知的及常规的药物佐剂和其他一般使用的载体和稀释剂。

此类载体和佐剂见例如下述文献所述的用于药物、化妆品和相关范围的佐剂: Ullmans Encyklopadie der technischen Chemie (Ullman 化



工百科全书), 第 4 卷 (1953), 1 至 39 页; Journal of Pharmaceutical Sciences, 第 52 卷(1963), 918 页及其后; H.v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete (药物及相关领域的佐剂); Pharm. Ind. Issue 2, 1961, 72 页及其后; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (药物、化妆品及相关领域的佐剂词典), Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971。

此等化合物可经口和非经肠给药, 例如腹腔内、肌肉内、皮下或经皮给药。此等化合物也可植入组织内。此等化合物的给药量可在大范围内变化, 并可包括任何有效量。以要治疗的疾病和给药型式为基础, 化合物的给药量可为每天 0.1—25 mg/kg 体重, 优选是 0.5—5 mg/kg 体重。于人类, 此相当于每天剂量为 5 至 1250 mg。人类的优选每天剂量是 50 至 200 mg。此剂量特别适用于肿瘤治疗。

在经口给药时, 胶囊、丸、片、包衣片等是适宜的。除活性成分外, 剂量单位可含药物相容的载剂, 如淀粉、糖、山梨糖醇、明胶、滑润剂、硅酸、滑石粉等。经口给药的单元剂量单位可含例如 5 至 500 mg 活性成分。

要达到活性成分的优选生物利用度, 化合物也可调配成环糊经笼形物。欲达此目的, 用化合物与  $\alpha$ —、 $\beta$ —或  $\gamma$ —环糊精或其衍生物反应 (PCT/EP95/02656)。

在非经肠给药时, 可将活性成分溶于或悬浮于生理上相容的稀释剂内。作为稀释剂时, 可用常用的油, 加或不加增溶剂、表面活性剂、悬浮剂或乳化剂。所用此类油的例子是橄榄油、花生油、棉子油、豆油、蓖麻油和芝麻油。

通式 I 化合物也可调配成供经口给药的溶液的形式, 除了通式 I 化合物外还包含:

- a) 药物上相容的油和/或
- b) 药物上相容的亲脂性表面活性剂和/或
- c) 药物上相容的亲水性表面活性剂和/或
- d) 药物上相容的可与水混溶的溶剂。

在这方面还可参考 WO97/21440。

此等化合物也可以库(depot)注射液或植入制剂的形式使用, 此可以将活性成分调配成延迟释出的方法调配。

作为惰性物质, 植入物可含例如生物降解的聚合物或合成硅氧烷, 如硅氧烷胶。此外, 活性成分也可埋于药贴内供经皮给药。

制备其上可载有通式 I 活性化合物的阴道内系统(例如阴道环)或子宫内系统(例如子宫托、子宫螺旋状物)时, 各种聚合物, 如硅氧烷聚合物、乙酸亚乙基乙烯酯、聚乙烯或聚丙烯是合适的。

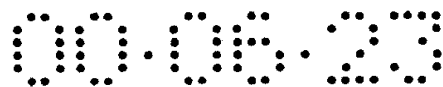
本发明化合物可按下述方法制备。下述实施例用以进一步说明本发明。其他通式 I 化合物可按实施例所用类似方法及类似试剂制备。

要于本发明化合物上生成侧链  $R^7$ , 特别是引入侧链的方法和建立侧链的方法, 可用 EP 0 138 504 B1 所述方法, 其中可用的起始化合物, 代表 $\Delta^6$ -新甾酮的是其 17-酮基乙酰化的, 以及 11- $\beta$ -氟化合物 11- $\beta$ -氟- $\Delta^6$ -雄甾烯二酮。然后于以后步骤中还原 17-酮基。

可用氢化锂铝或类似还原剂根据本领域技术人员已知的方法完全还原羧酸酰胺的酮基, 由此将通式 I 化合物(其中  $R^{31}$  是式  $-C(O)R^{33}$  基团)转化成  $R^{31}$  为  $-CH_2-R^{33}$  的化合物。

侧链上的硫基桥可用高碘酸钠氧化成亚砷(实施例 24n); 而砷是由硫化物用过酸作氧化剂例如间氯过苯甲酸制得的。

酯基的皂化以及游离羟基的酯化与醚化都是根据有机化学的已知方法完成的。通过对酯化的和游离态 3-与 17-羟基各种反应的观察,



3, 17-酯可于 3-位作选择性的裂解, 而 3-羟基-17-酰氧基化合物可于 3-位作进一步官能化; 同样也可以将 3, 17-二羟基化合物只于 3-位进行酯化和醚化, 然后将另一已存在于 3-位的基团引入 17-位。

通式 I 化合物的酸加成盐也可根据标准方法用通式 I 化合物制成。

下面的实施例用以更详细地说明本发明。

## 实施例

### 实施例 1

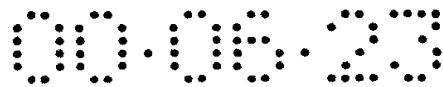
11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 4.6 ml 全氟丁烷-1-磺酸氟于 0 $^{\circ}$ C 下滴加于 100 ml 甲苯和 7.3 ml 1, 8-二氮双环[5,4,0]十一碳-7-烯内的 5.0 g 11 $\alpha$ -羟基-雌-4-烯-3, 17-二酮内。30 分钟后此溶液用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 然后真空蒸发浓缩。残余物于硅胶上以己烷-乙酸乙酯梯度洗脱后, 制得 3.8 g 的 11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮, 熔点 173-174 $^{\circ}$ C。

b) 11 $\beta$ -氟-3-甲氧基-雌-3, 5-二烯-17-二酮

将 7.8 g 11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮于 80 $^{\circ}$ C 下在 40 ml 2, 2-二甲氧基丙烷内与 78 mg 吡啶翁-甲苯-4-磺酸盐搅拌 5 小时。然后加 1.5 ml 三乙基胺, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤。用甲醇结晶后制得 5.3 g 的 11 $\beta$ -氟-3-甲氧基-雌-3, 5-二烯-17-二酮, 熔点 173 $^{\circ}$ C。



c) 11 $\beta$ -氟-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮

将 5 ml 10% 乙酸钠溶液和分批的 2.5 g 1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲于 0 $^{\circ}$ C 下相继加入于 50 ml DMF 内的 11 $\beta$ -氟-3-甲氧基-雌-3, 5-二烯-17-酮中。30 分钟后, 加入 2.3 g 亚硫酸钠, 再加入 2.5 g 溴化锂和 2.0 g 碳酸锂, 然后于 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。将反应混合物搅拌入冰水内。吸滤沉淀出的产物, 溶于乙酸乙酯内, 用水洗涤, 干燥, 然后真空蒸发浓缩。用乙酸乙酯重结晶后制得 3.9 g 的 11 $\beta$ -氟-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮, 熔点 198 $^{\circ}$ C。

d) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基戊基)-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 40 ml THF 内的 7.9 g 镁在氮气下于 95.3 g 1-溴-5-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基戊烷 (Tetrahedron Letters 1982, 4147-4150) 于 260 ml THF 内的溶液反应, 制成 Grignard 试剂。于 -30 $^{\circ}$ C 下添加 32 g 碘化铜 (I), 然后滴加 290 ml THF 内的 29 g 11 $\beta$ -氟-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮。待反应完全后, 与 20.4 ml 冰乙酸混合, 将此反应混合物搅拌入水内。吸滤沉淀出的产物, 溶于乙酸乙酯内, 用水洗涤至中性, 干燥。此粗产物于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离后, 制得 23.9 g 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基戊基)-雌-4-烯-3, 17-二酮, 为泡沫。

e) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-羟基戊基)-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 23.1 g 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基戊基)-雌-4-烯-3, 17-二酮于 115 ml THF 和 64 ml 水内的溶液与

128 ml 冰乙酸于 50°C 下搅拌 2.5 小时。将此反应混合物真空蒸发浓缩，溶于乙酸乙酯内，用水洗涤，干燥。制得 20.4 g 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-羟基戊基)-雌-4-烯-3, 17-二酮，为泡沫。

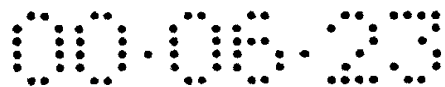
f) 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 33 g 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-羟基戊基)-雌-4-烯-3, 17-二酮于 330 ml 二氯甲烷内的溶液于 -5°C 与 28.9 g 三苯基膦和 36.7 g 四溴化碳混合，搅拌 0.5 小时。然后加二氯甲烷，用水、饱和碳酸氢钠溶液和食盐溶液洗涤。有机相于硫酸钠上干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上已用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离。制得 28.5 g 的 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮，熔点 75-76°C。

g) 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 17.0 g 溴化酮 (II) 于 80°C 下加入于 190 ml 乙腈内的 27.8 g 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮内。8 小时后，将反应混合物搅拌入水内，用乙酸乙酯萃取三次，用氯化铵萃取二次，用碳酸氢钠和食盐溶液洗涤，干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离后，制得 20.4 g 的 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮，为无色晶体，熔点 178°C。

h) 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇



将 16.2 g  $7\alpha$  - (5-溴戊基) -  $11\beta$  - 氟 - 3-羟基 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17-酮于 162 ml 四氢呋喃和 90 ml 乙醇与 36 ml 水内的溶液于  $0^{\circ}\text{C}$  下分批与 4.7 g 硼氢化钠混合并于  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌小时。然后加入水内, 用乙酸乙酯萃取四次, 用水和食盐溶液洗涤, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 17.1 g 粗产物。在硅胶上用己烷/乙酸乙酯进行色谱分离后, 制得 15.6 g 的  $7\alpha$  - (5-溴戊基) -  $11\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇。

i)  $11\beta$  - 氟 -  $7\alpha$  - [5-(甲基-氨基)-戊基]-雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇

将 2 g  $7\alpha$  - (5-溴戊基) -  $11\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇于 20 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 8 ml 40% 甲基胺水溶液于  $80^{\circ}\text{C}$  下搅拌 3.5 小时。然后加入水内, 用乙酸乙酯萃取三次, 用水和食盐溶液洗涤, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 1.77 g 的  $11\beta$  - 氟 -  $7\alpha$  - [5-(甲基-氨基)-戊基]-雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇。

j)  $11\beta$  - 氟 -  $7\alpha$  - {5-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇

将 1.77 g  $11\beta$  - 氟 -  $7\alpha$  - [5-(甲基-氨基)-戊基]-雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇于 18 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 1.4 g 8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基甲苯磺酸酯于  $80^{\circ}\text{C}$  浴温搅拌 1 小时。然后加入水内, 用乙酸乙酯萃取三次, 用水和食盐溶液洗涤, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩, 于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离, 制得  $11\beta$  - 氟 -  $7\alpha$  - {5-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3,  $17\beta$  - 二醇。

基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为晶体, 熔点 110 °C。起始化合物的制备:

### 8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基甲苯磺酸酯

#### a) 4-苄基氧基-丁烷-1-醇

将 42 g 氢氧化钠 (60%) 于室温下分批引入 900 ml 纯 DMF 内。将此悬浮液冷至 -20 °C, 滴加 450 ml 纯 DMF 内的 88.6 ml 1, 4-丁烷二醇, 加入过程中勿使内部温度超过 -15 °C。加完后, 快速滴加 121 ml 苄基溴于 870 ml 纯 DMF 内的溶液, 然后将此反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。小心加 315 ml 水使反应结束。收取时, 将反应混合物搅拌入 1.5L 水内, 用醚萃取三次, 每次用 1L。合并醚相, 用水洗涤, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离, 制得 105 g 的 4-苄基氧基-丁烷-1-醇, 为油状物。

#### b) 4-苄基氧基-1-溴-丁烷

将 239 g 四溴甲烷分批加于已冷至 -15 °C 的 105 g 4-苄基氧基-丁烷-1-醇和 191 g 三苯基磷于 1L 二氯甲烷内的溶液中, 加完后于 0 °C 下搅拌 1 小时。待反应混合物作真空蒸发浓缩后, 于硅胶上进行色谱分离纯化, 以己烷-乙酸乙酯梯度洗脱。制得 133 g 的 4-苄基氧基-1-溴-丁烷, 为油状物。

#### c) 1-苄基氧基-8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬烷

先于室温下将 20 g 4-苄基氧基-1-溴-丁烷于 20 ml 纯 THF 内的溶液的 10% 加于 2.23 g 镁片于 58 ml 纯 THF 内的悬浮液中。待反应开始后, 此可通过加碘达成, 滴加剩余溶液, 维持内部温度于 40 °C。

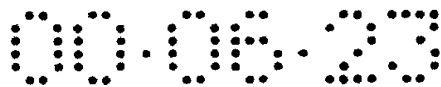
加完后，于室温下搅拌 1 小时，然后倾析多余的镁，将此溶液移入滴液漏斗内。在 0°C 下将此溶液同时与 21 g 的 1, 1, 1, 2, 2-五氟-5-碘戊烷于 97 ml 纯 THF 内的溶液滴加至 555 mg 氯化铜(I)和 350 mg 氯化锂于 58 ml 纯 THF 内的溶液中。再于室温下搅拌 1 小时，然后将反应混合物搅拌入饱和氯化铵溶液内，用醚萃取三次，有机相于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度制备性色谱分离，制得 22 g 大部为纯的 1-苄基氧基-8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬烷，为油状物。

d) 8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬烷-1-醇

将 16 g 1-苄基氧基-8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬烷溶于 700 ml 纯二氯甲烷内，于 0°C 下与 18.4 ml N, N-二甲基苯胺混合，搅拌 5 分钟。然后分批加入 26.4 g 三氯化铝，此混合物加热至 50°C 下 45 分钟。收取时，任此反应物降至室温，搅拌入 2N 盐酸内，用二氯甲烷萃取 3 次，在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发浓缩。粗产物于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离。制得 8.6 g 的 8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬烷-1-醇，为油状物。

e) 8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基甲苯磺酸酯

将 3.0 g 的 8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬烷-1-醇溶于 26 ml 纯吡啶内，于 0°C 下加 3.1 g 对甲苯磺酰氯，于冷条件下搅拌 1.5 小时。然后将反应混合物加于水内，用醚萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度制备性色谱分离，制得 4.1 g 的 8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基甲苯磺酸酯，为澄清油状物。



## 9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基甲苯磺酸酯

### a) 5-苄基氧基-戊烷-1-醇

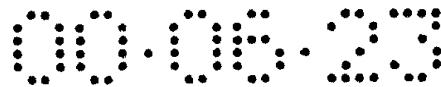
将 31.5 g 氢化钠 (60%) 于室温下分批引入 900 ml 纯 DMF 内。将此悬浮液冷至  $-20^{\circ}\text{C}$ ，滴加 450 ml 纯 DMF 内的 104.8 ml 1, 5-戊烷二醇，加入过程中勿使内部温度超过  $-15^{\circ}\text{C}$ 。加完后，快速滴加 121 ml 苄基溴于 870 ml 纯 DMF 内的溶液，然后将此反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。小心加 315 ml 水使反应结束。收取时，将反应混合物搅拌入 1.5 L 水内，用醚萃取三次，每次用 1 L。合并醚相，用水洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离，制得 85 g 的 5-苄基氧基-戊烷-1-醇，为油状物。

### b) 5-苄基氧基-1-溴-戊烷

将 179 g 四溴甲烷分批加于已冷至  $-15^{\circ}\text{C}$  的 85 g 5-苄基氧基-戊烷-1-醇和 143 g 三苯基磷于 720 ml 二氯甲烷内的溶液中，加完后于  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 3 小时。待反应混合物作真空蒸发浓缩后，于硅胶上进行色谱分离纯化，以己烷-乙酸乙酯梯度洗脱。制得 71 g 的 5-苄基氧基-1-溴-戊烷，为油状物。

### c) 1-苄基氧基-9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸烷

先于室温下将 21.1 g 5-苄基氧基-1-溴-戊烷于 20 ml 纯 THF 内的溶液的 10% 加于 2.23 g 镁片于 58 ml 纯 THF 内的悬浮液中。待反应开始后，此可通过加碘达成，滴加剩余溶液，维持内部温度于  $40^{\circ}\text{C}$ 。加完后，于室温下搅拌 1 小时，然后倾析多余的镁，将此溶液移入滴液漏斗内。将此溶液同时与 21 g 1, 1, 1, 2, 2-五氟-5-碘戊烷于 97 ml 纯 THF 内的溶液一起于  $0^{\circ}\text{C}$  下滴加入 555 g 氯化铜 (II) 和 350 mg



氯化锂于 58 ml 纯 THF 内的溶液中。再于室温下搅拌小时，然后将反应混合物搅拌入饱和氯化铵溶液内，用醚萃取三次，有机相于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度制备性色谱分离，制得 26.8 g 粗产物，不必纯化直接用于下一步骤。

d) 9, 9, 10, 10, 10—五氟—癸烷—1—醇

将 26 g 1—苄基氧基—9, 9, 10, 10, 10—五氟—癸烷溶于 1000 ml 纯二氯甲烷内，于 0°C 下与 28.9 ml 的 N, N—二甲基苯胺混合，搅拌 5 分钟。然后分批加入 41.1 g 三氯化铝，此混合物加热至 50°C 共 45 分钟。收取时，任此反应物降至室温，搅拌入 2N 盐酸内，用二氯甲烷萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。粗产物于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度色谱分离。制得 7.8 g 的 9, 9, 10, 10, 10—五氟—癸烷—1—醇，为油状物。

e) 9, 9, 10, 10, 10—五氟—癸基甲苯磺酸酯

将 1.0 g 9, 9, 10, 10, 10—五氟—癸烷—1—醇溶于 8 ml 纯吡啶内，于 0°C 下加 985 mg 对甲苯磺酰氯，于冷条件下搅拌 2 小时。然后将反应混合物加于水内，用醚萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度制备性色谱分离，制得 1.5 g 的 9, 9, 10, 10, 10—五氟—癸基甲苯磺酸酯，为油状物。

N—甲基—[3—(4, 4, 5, 5, 5—五氟—戊基硫基)—丙基]—胺

a) 3—碘丙基—4, 4, 5, 5, 5—五氟—戊基硫

将 22.8 g 的 3—氯丙基—4, 4, 5, 5, 5—五氟—戊基硫于 500 ml 乙基甲基酮内的溶液与 40 g 碘化钠在氮气下于 100°C 的浴温搅拌 5 小



时。然后真空发至干，加于水内，用乙酸乙酯萃取 3 次，洗涤至中性，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 30.6 g 的 3-碘丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基硫。

b) N-甲基-[3-(4, 4, 5, 5, 5, -五氟-戊基硫基)-丙基]胺

用 45 g 甲基胺在 30.6 g 3-碘丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基硫于 200 ml 纯四氢呋喃内的溶液中于 -78°C 浴温缩合，再于室温下搅拌 1.5 小时，于 60°C 加压反应器内搅拌 4 小时。为打开反应器，任其冷至室温下过夜，然后冷却至 -78°C。然后再升至室温，蒸除超量的甲基胺，用乙酸乙酯稀释，洗涤至中性，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩，于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。制得 15.7 g 的 N-甲基-[3-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基硫基)-丙基]-胺，为油状物。

N-甲基-[3-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊烷磺酰基)-丙基]-胺

a) 3-氯丙基-4, 4, 5, 5, 5, -五氟-戊烷砒

将 23 g 3-氯丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基砒于 230 ml 氯仿内的溶液于 0°C 下分批与 41.8 g 70% 之间氯过苯甲酸混合，于室温下搅拌 1.5 小时。然后用二氯甲烷稀释，用亚硫酸氢钠、碳酸氢钠和食盐溶液洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 23.8 g 纯 3-氯丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊烷砒，为晶体，熔点 74-76°C。

b) 3-碘丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊烷砒

将 23.5 g 3-氯丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基砒于 500 ml 乙基甲基酮内的溶液与 40 g 碘化钠在氮气下于 100°C 的浴温搅拌 5 小时。然后真空蒸发至干，加于水内，用乙酸乙酯萃取 3 次，洗涤至中性，

于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 30.6 g 的 3-碘丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊烷砜，为晶体，熔点 88-89℃。

c) N-甲基-[3-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基磺酰基)-丙基]胺

将 23.5 g 3-碘丙基-4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊烷砜于 200 ml 纯四氢呋喃内的溶液于-78℃的浴温与 44 g 甲基胺缩合，再于室温下搅拌 1.5 小时，于 60℃的加压反应器内搅拌 4 小时。为打开反应器，任其冷至室温下过夜，然后冷却至-78℃。然后再升至室温，蒸除超量的甲基胺，用乙酸乙酯稀释，洗涤至中性，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩，于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。制得 14.8 g 的 N-甲基-[3-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基磺酰基)-丙基]-胺，为油状物，熔点 55-57℃。

1-溴-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基戊烷

a) 5-溴-1-戊醇

将 50 ml 浓硫酸滴加于 50 g 5-溴戊基乙酸酯于 1.6 L 甲醇内的溶液中，此混合物于室温下搅拌 30 分钟。真空抽去甲醇，将残余物溶于二乙醚内，用饱和食盐水洗涤至中性，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 28 g 的 5-溴-1-戊醇，为粗产物。

b) 1-溴-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基戊烷

将 28 g 粗制 5-溴-1-戊醇于 144 ml 四氢呋喃内的溶液与 24 g 咪唑混合。然后滴加 30.3 g 叔丁基二甲基氯硅烷于 46 ml 四氢呋喃内的溶液，于室温下搅拌 4 小时。将反应混合倒入水内，用二乙醚摇出，有机相用水洗涤 4 次，于硫酸镁上干燥，蒸发浓缩。此粗产物于硅胶



上用己烷/二乙醚进行色谱分离。制得 42 g 标题化合物，为澄清液体。

## 实施例 2

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮

先将 39 ml 1-溴-5-氯戊烷于 300 ml THF 内的溶液的 20% 在氮气下加入 7.2 g 镁片于 100 ml THF 内的悬浮液中。待反应开始后，此可通过加碘和二溴甲烷达成，滴加剩余溶液，维持内部温度不超过 35 $^{\circ}$ C。于第二烧瓶中，将 51.2 g 溴化锂于 0 $^{\circ}$ C 下加入 28.1 g 碘化铜 (I) 于 130 ml THF 内的悬浮液中，此时内部温度升至 40 $^{\circ}$ C。不必冷却，加 49.4 ml 的 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-(1H)-嘧啶-2-酮，于 40 $^{\circ}$ C 下搅拌 15 分钟。得澄清溶液，将该溶液滴加于已冷至 -50 $^{\circ}$ C 的 Grignard 溶液中。然后于 -30 $^{\circ}$ C 下搅拌 15 分钟，并于 -70 $^{\circ}$ C 下与于 260 ml THF 内的 25 g 11 $\beta$ -氟-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮、26 ml 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-(1H)-嘧啶和 59 ml 三甲基氯硅烷逐滴混合，混合时必须使内部温度不超过 -65 $^{\circ}$ C。在冷条件下搅拌 30 分钟，然后滴加 34.7 ml 冰乙酸，除去冷浴，于室温下再搅拌 1 小时。收取时，将反应混合物加于 1.5L 水内，用等量的乙酸乙酯稀释，用硅藻土分离沉淀物，再用乙酸乙酯洗涤，水相用乙酸乙酯萃取 3 次，用碳酸氢钠和食盐溶液洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离后，制得 22.1 g 的 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮。

b) 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5 (10)-

## 三烯-17-酮

将 95 ml 无水乙腈内的 25.4 g 溴化铜 (II) 和 4.9 g 溴化锂于 80°C 下加入于 160 ml 无水乙腈内的 22.1 g 7 $\alpha$  - (5-氯戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 4 - 烯 - 3, 17 - 二酮中。20 分钟后, 将反应混合物冷至 0°C, 滴加 200 ml 饱和的碳酸氢钠溶液。然后将此溶液搅拌入 750 ml 水内, 用 2N 盐酸将 pH 调整至 6, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷 - 乙酸乙酯进行梯度色谱分离后, 制得 14.7 g 的 7 $\alpha$  - (5-氯戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮。

c) 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - (5-碘戊基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮

将 5.0 g 7 $\alpha$  - (5-氯戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮溶于 80 ml 乙基甲基酮内, 与 5.7 g 碘化钠混合, 于 90°C 浴温搅拌过夜。收取时, 将混合物冷至室温, 搅拌入水内, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 6.8 g 的 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - (5-碘戊基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮, 不必纯化直接用于下一步骤。

d) 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - [5-(甲基-氨基)-戊基] - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮

将 5.1 g 甲基胺于 -78°C 下在 6.8 g 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - (5-碘戊基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮于 35 ml 无水四氢呋喃内的溶液中缩合, 再于加压反应器内于室温下搅拌过夜。待在 -20°C 下打开加压反应器后, 任其回至室温, 并蒸除超量的甲基胺。然后

将反应溶液加于饱和碳酸氢钠溶液内，用乙酸乙酯萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 6.7 g 的  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -[5-(甲基-氨基)-戊基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮，为粗产物。

e)  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 526 mg  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -[5-(甲基-氨基)-戊基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮和 127 mg 碘壬烷溶于 5 ml 无水 DMF 内，于 100°C 浴温搅拌 4 小时。收取时，将此反应物加于半饱和的碳酸氢钠溶液内，用二氯甲烷萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。进行制备性柱色谱分离，制得 85 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮，为泡沫。

f)  $11\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 85 mg  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 3 ml 甲醇内，与 25 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 30 分钟后，真空抽去大部分溶剂，残余物与食盐溶液混合，用二氯甲烷萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。用二氯甲烷/甲醇=9/1+0.5%三乙基胺作流动剂进行制备性薄层色谱分离，制得 33 mg 的  $11\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-壬基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇，为泡沫。

### 实施例 3

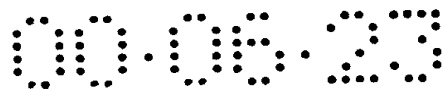
11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 260 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -[5-(甲基-氨基)-戊基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 3 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 180 mg 9, 9, 10, 10, 10-五氟癸基甲苯磺酸酯在 100 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 1 小时。然后加于半饱和的碳酸氢钠溶液内, 用二氯甲烷萃取三次, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩, 用二氯甲烷/甲醇/三乙基胺于硅胶上进行色谱分离。制得 92 mg 的 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮, 为泡沫,  $[\alpha]_D^{25} = +48^{\circ}$  (c=1.0, 于氯仿内)。

b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 92 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 2 ml 甲醇内, 与 23 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 1 小时后, 真空抽去大部分溶剂, 残余物与食盐水溶液混合。用二氯甲烷萃取 3 次, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。用二氯甲烷/甲醇=9/1 作流动剂进行制备性薄层色谱分离, 制得 42 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D^{25} = +44^{\circ}$  (c=1.0, 于氯仿内)。



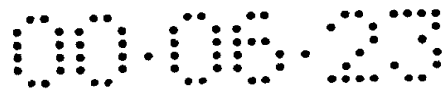
#### 实施例 4

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟-壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 7 $\alpha$ -(6-氯己基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮

先将 41 ml 1-溴-6-氯己烷于 270 ml THF 内的溶液的 30 ml 在氮气下加入至 6.8 g 镁片于 100 ml THF 内的悬浮液中。在反应开始后，滴加剩余的溶液，加入时不使内部温度超过 35 $^{\circ}$ C。于第二烧瓶内，将 48.1 g 溴化锂加入至 26.4 g 碘化铜 (I) 于 120 ml THF 内的悬浮液中，此时内部温度升至 40 $^{\circ}$ C。不必冷却，加 46.4 ml 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-(1H)-嘧啶-2-酮，于 40 $^{\circ}$ C 下搅拌 30 分钟。得澄清溶液，将此溶液滴加于已冷至 -40 $^{\circ}$ C 的 Grignard 溶液内。然后于 -30 $^{\circ}$ C 下再搅拌 30 分钟，于 -50 $^{\circ}$ C 下逐滴与 23.5 g 11 $\beta$ -氟-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮于 230 ml THF 内的溶液、24.6 ml 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-(1H)-嘧啶-2-酮和 55 ml 三甲基氯硅烷混合，混合时不使内部温度超过 40 $^{\circ}$ C。在此冷条件下搅拌 1 小时，然后滴加 32 ml 冰乙酸，除去冷浴，于室温下搅拌 1 小时。收取时，将反应混合物加于 1.5 L 水内，用同量的乙酸乙酯稀释，于硅藻土上分离沉淀物，再用乙酸乙酯洗涤，水相用乙酸乙酯萃取 3 次，用碳酸氢钠和食盐溶液洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离，制得 25.2 g 的 7 $\alpha$ -(6-氯己基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮。

b) 7 $\alpha$ -(6-氯己基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮



将 105 ml 无水乙腈内的 28.1 g 溴化铜 (II) 和 5.4 g 溴化锂于 80°C 下加于 175 ml 无水乙腈内的 7 $\alpha$  - (6-氯己基) - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 4 - 烯 - 3, 17 - 二酮中。15 分钟后, 将反应混合物冷却至 0°C, 滴加 250 ml 饱和碳酸氢钠溶液。然后将此溶液搅拌入 1L 水内, 将 pH 用 2N 盐酸调整至 6, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷 - 乙酸乙酯进行梯度色谱分离, 制得 5.7 g 的 7 $\alpha$  - (6-氯己基) - 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮, 为泡沫。

c) 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - (6-碘己基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮

将 2.7 g 7 $\alpha$  - (6-氯己基) - 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮溶于 40 ml 乙基甲基酮内, 与 3.0 g 碘化钠混合, 于 90°C 浴温搅拌过夜。收取时, 将反应混合物冷至室温, 搅拌入水内, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 3.4 g 的 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - (6-碘己基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮粗产物, 直接用于下一步骤不必纯化。

d) 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - [6-(甲基-氨基)-己基] - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮

将 718 mg 甲基胺于 960 mg 11 $\beta$  - 氟 - 3 - 羟基 - 7 $\alpha$  - (6-碘己基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 17 - 酮于 9 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于 -78°C 下缩合, 于压力反应器内于室温下搅拌过夜。于 -20°C 下打开压力反应器, 任其回至室温, 蒸除超量的甲基胺。然后将反应溶液加于饱和碳酸氢钠溶液内, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 于硫酸镁上

干燥，真空蒸发浓缩。制得 763 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -[6-(甲基-氨基)-己基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮粗产物。

e)  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 381 mg  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -[6-(甲基-氨基)-己基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 5 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 200 mg 8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基甲苯磺酸酯于 100°C 浴温搅拌 2 小时。然后加于半饱和的碳酸氢钠溶液内，用二氯甲烷萃取 3 次，在硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩，然后于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离，制得 90 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮，为泡沫。

f)  $11\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 89 mg  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 2 ml 甲醇内，与 22 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 1 小时后，真空抽去大部分溶剂，残余物与食盐溶液混合，用二氯甲烷萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩，于硅胶上用二氯甲烷/甲醇=9/1 作流动剂进行色谱分离，制得 53 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(8, 8, 9, 9, 9-五氟壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇，为泡沫， $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$  (c=1.0, 于氯仿内)。

### 实施例 5

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 381 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -[6-(甲基-氨基)-己基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 5 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 180 mg 的 9, 9, 10, 10, 10-五氟癸基甲苯磺酸酯于 100 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 2 小时。然后加于半饱和的碳酸氢钠溶液内，用二氯甲烷萃取三次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩于硅胶上用二氯甲烷/甲醇/三乙基胺进行色谱分离，制得 121 mg 的 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟壬基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮，为泡沫， $[\alpha]_D = +59^{\circ}$  ( $c=1.0$ ，于氯仿内)。

b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 120 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 2.5 ml 甲醇内，与 29 mg 硼氢化钠分批混合。于室温下搅拌 30 分钟后，真空抽去大部分溶剂，残余物与水混合，用二氯甲烷萃取 3 次，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 106 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(9, 9, 10, 10, 10-五氟-癸基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇，为泡沫， $[\alpha]_D = +38^{\circ}$  ( $c=0.5$ ，于氯仿内)。

**实施例 6**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-(甲基-氨基)-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-(甲基-氨基)-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 880 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-(甲基-氨基)-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 15 ml 甲醇内, 与 252 mg 硼氢化钠分批混合, 于室温下搅拌 15 分钟。收取时, 将反应溶液加于半饱和的食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取多次, 有机相用水洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 540 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-(甲基-氨基)-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇。

**实施例 7**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

a) 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 1.0 g 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 10 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 0.24 ml 吡咯烷在 100 $^{\circ}$ C 的浴温下搅拌 2 小时。然后加入至饱和碳酸氢钠溶液中, 用二氯甲烷萃取 3 次, 在硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩, 然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇/三乙胺进行色谱分离。制得 367 mg 的 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮, 为泡沫。

b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 324 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 10 ml 甲醇内, 与 63 mg 硼氢化钠分批混合。于室温下搅拌 1.5 小时后, 将此反应物加于半饱和的食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取 3 次, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行梯度色谱分离, 制得 192 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-吡咯烷-1-基-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 熔点 95-118 $^{\circ}$ C。

### 实施例 8

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 500 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-(甲基-氨基)-戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 15 ml 乙基甲基酮内, 与 1.1 g 碳酸钾和 1.5 ml 的 1, 1, 1, 2, 2-五氟-5-碘-戊烷混合, 回流 2.5 小时。收取时, 将反应混合物冷至室温, 搅拌入饱食盐溶液内, 用乙酸乙酯萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行梯度制备性柱色谱分离, 制得 397 mg 的 11 $\beta$ -氟-3-氟-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮。

b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基}

基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 380 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-酮溶于 25 ml 甲醇内, 与 77 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 30 分钟后, 将此反应物加于半饱和的食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行梯度色谱分离, 制得 317 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 5-五氟-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +49^\circ$  ( $c=0.5$ , 于甲醇内)。

### 实施例 9

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 466 mg 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17-二醇于 10 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 1.7 g 甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-胺于 80 $^\circ\text{C}$  浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用乙酸乙酯萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩, 于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。制得 625 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +35^\circ$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

**实施例 10**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟-十一碳烷基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

将 466 mg 7 $\alpha$ - (5-溴戊基) -11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17-二醇于 10 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 1.47 g (4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟-十一碳烷基) -甲基-胺于 80°C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩, 于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。制得 524 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟-十一碳烷基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +24^\circ$  (c=0.5, 于 CHCl<sub>3</sub> 内)。

**实施例 11**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基- (3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-九氟-己基) -氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

a) **11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-甲基[ (3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-九氟-己基) -氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮**

将 276 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ - (5- (甲基-氨基) -戊基) -雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮溶于 3 ml N-甲基吡咯烷酮内, 与 0.6 ml 的 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-九氟-5-碘-己烷混合, 于 80°C 浴温加热 1.5 小时。收取时, 将反应混合物冷至室温, 搅

拌入饱和食盐溶液内，用乙酸乙酯萃取，有机相用水洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离，制得 176 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-九氟-己基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮。

b)  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-九氟-己基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇

将 160 mg  $11\beta$ -氟-3-羟基- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-九氟-己基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 5 ml 甲醇内，与 28 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 30 分钟后，将此反应物加于饱和食盐溶液内，用二氯甲烷萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-MTBE 和乙酸乙酯-丙酮进行梯度色谱分离后，得 105 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-九氟-己基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇，为泡沫， $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

### 实施例 12

$11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇

将 466 mg  $7\alpha$ -(5-溴戊基)- $11\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇于 10 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 702 mg 甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-胺于  $80^\circ\text{C}$  浴温搅拌 3 小

时。收取时，将此反应物加于饱和氯化钠溶液内，用乙酸乙酯萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱分离。制得 595 mg 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇，为泡沫， $[\alpha]_D^{25} = +39^\circ$  (c=0.5, 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

### 实施例 13

$11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{6-[甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a)  $7\alpha$ -(6-氯己基)- $11\beta$ -氟-雌, 1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇

将 611 mg  $7\alpha$ -(6-氯己基)- $11\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 10 ml 甲醇内，小心与 166 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 15 分钟后，将此反应物加于饱和食盐溶液内，用二氯甲烷萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 599 mg 的  $7\alpha$ -(6-氯己基)- $11\beta$ -氟-雌, 1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇粗产物，不必纯化直接用于下一步骤。

b)  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -(6-碘-己基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇

将 599 mg  $7\alpha$ -(6-氯己基)- $11\beta$ -氟-3-羟基-雌, 1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇溶于 10 ml 乙基甲基酮内，与 675 mg 碘化钠混合，于  $90^\circ\text{C}$  浴温搅拌过夜。收取时，将反应混合物冷至室温，溶于乙酸乙酯内，用 10% 硫代硫酸钠溶液萃取 1 次，用食盐溶液洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 691 mg 粗产物  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -(6-

一碘己基)一雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇, 不必纯化直接用于下一步骤。

c) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 690 mg 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(6-碘己基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇于 15 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 810 mg 甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-胺于 80°C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 576 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{6-[甲基-(7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基)-氨基]-己基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +42^\circ$  (c=0.5, 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

#### 实施例 14

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-九氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 466 mg 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇于 10 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 1.0 g 甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-九氟-癸基)-胺于 80°C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 546 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-九氟-癸基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +39^\circ$  (c=0.5, 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

**实施例 15**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

将 466 mg 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇于 10 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 1.3 g 甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基)-胺于 80 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 628 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +24^{\circ}$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

**实施例 16**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟-十四碳烷基)-甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

将 431 mg 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇于 10 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮内的溶液与 1.6 g (7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟-十四碳烷基)-甲基-胺于 80 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。并于硅胶上用乙酸乙酯/甲醇进行色谱分离。得 318 mg

的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟-十四碳烷基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D^{23} = +23^\circ$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

### 实施例 17

$11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇

a)  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮

将 880 mg  $11\beta$ -氟-3-羟基- $7\alpha$ - (5-碘戊基) -雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮和 1.26 g 的 (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-胺溶于 20 ml N-甲基吡咯烷酮内, 于  $80^\circ\text{C}$  浴温搅拌 3 小时。反应溶液冷至室温下后, 将此反应物加于饱和食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 然后真空蒸发浓缩。制得 1.86 g 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮粗产物, 其不经纯制用于下一步中。

b)  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇

将 1.86 g  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮溶于 15 ml 甲醇中, 然后小心地与 222 mg 硼氢化钠混合。室温下搅拌 15 分钟后, 将反应物添加至饱和食盐溶液中, 用二氯甲烷萃取,

在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发浓缩。粗产物在硅胶上用己烷-乙酸乙酯以及乙酸乙酯-丙酮进行梯度色谱分离后，制得 241 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇，熔点 122 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$  (c=0.5, 于 CHCl<sub>3</sub> 内)。

### 实施例 18

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基)-氨基]-戊基}-3-羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮

将 880 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮和 2.21 g 甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-2-烯基)-胺溶于 20 ml N-甲基吡咯烷酮内，于 80 °C 浴温搅拌 1 小时。待反应溶液冷至室温下后，将此反应物加于饱和食盐溶液内，用二乙醚萃取，干燥，真空蒸发浓缩。制得 1.69 g 的 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基)-氨基]-戊基}-3-羟基-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮粗产物，不必纯化直接用于下一步骤。

b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 1.7 g  $11\beta$ -氟-3-羟基- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 15 ml 甲醇内, 小心与 222 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 15 分钟后, 将此反应物加于饱和食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱分离后, 制得 84 mg 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇, 熔点  $130^{\circ}\text{C}$ 。

### 实施例 19

$7\alpha$ -{5-[(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}- $11\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇

a)  $7\alpha$ -{5-[(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}- $11\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 880 mg 的  $11\beta$ -氟-3-羟基- $7\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 20 ml 的 N-甲基吡咯烷酮中, 然后在  $80^{\circ}\text{C}$  的浴温下搅拌 1 小时。反应溶液冷却至室温后, 将反应物添加至饱和食盐溶液中, 用乙醚萃取, 干燥, 然后真空蒸发浓缩。制得 2.47 的  $7\alpha$ -{5-[(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}- $11\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮粗产物, 其不经纯制用于下一步中。

b)  $7\alpha$ -{5-[(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-

2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 2.4 g 7 $\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 15 ml 甲醇内, 小心与 222 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 15 分钟后, 将此反应物加于饱和食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱分离后, 制得 319 mg 的 7 $\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

#### 实施例 20

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基)-甲基-氨基]-戊基}-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 880 mg 11 $\beta$ -氟-3-羟基-7 $\alpha$ - (5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮和 1.83 g 的 (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基)-甲基-胺溶于 20 ml N-甲基吡咯烷酮内, 于 80 $^\circ\text{C}$  浴温搅拌 1 小时。待反应溶液冷至室温下后, 将此反应物加于饱和食盐溶液内, 用二乙醚萃取, 干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱分离后, 制

得 1.2 g 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮。

b)  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇

将 1.1 g  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮溶于 1 ml 甲醇内, 小心与 148 mg 硼氢化钠混合。于室温下搅拌 15 分钟后, 将此反应物加于饱和食盐溶液内, 用二氯甲烷萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱分离后, 制得 127 mg 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[ (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基) -甲基-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-3,  $17\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$  ( $c = 0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

#### 起始化合物的制备:

(3, 4, 4, 5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基)-甲基-胺

将 3.55 g 甲基胺在 2.6 ml 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3-七氟-5-碘-戊烷于 20 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于  $-40^\circ\text{C}$  下缩合, 于加压反应器内于室温下搅拌过夜。于  $-30^\circ\text{C}$  下打开压力反应器后, 任其升至室温, 蒸除过量的甲基胺。然后使反应溶液与乙醚混合, 用饱和食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 1.26 g 的 (3, 4, 4,

5, 5, 5-六氟-戊-2-烯基) - 甲基-胺粗产物。

**甲基- (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-己-2-烯基) - 胺**

将 2.36 g 甲基胺在 2.96 ml 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-九氟-5-碘-己烷于 20 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于-40℃下缩合, 于加压反应器内于室温下搅拌过夜。于-30℃下打开压力反应器后, 任其升至室温, 并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液与二乙醚混合, 用饱和食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 2.21 g 的甲基- (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-八氟-戊-2-烯基) - 胺粗产物。

**(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基) - 甲基-胺**

将 2.44 g 甲基胺在 2.82 ml 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6-十三氟-8-碘-辛烷于 20 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于-40℃下缩合, 于加压反应器内于室温下搅拌过夜。于-30℃下打开压力反应器后, 任其升至室温, 并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液与二乙醚混合, 用饱和食盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 2.23 g 的 (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-十二氟-辛-2-烯基) - 甲基-胺粗产物。

**(3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基) - 甲基-胺**

将 3.84 g 甲基胺在 2.86 mg 1, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8-十七氟-10-碘-癸烷于 20 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于-40℃下缩合, 于加压反应器内于室温下搅拌过夜。于-30

℃下打开压力反应器后，任其升至室温，并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液于二乙醚混合，用饱和食盐溶液洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 1.83 g 的 (3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-十六氟-癸-2-烯基)-甲基胺粗产物。

**甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-胺**

**a) 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基甲苯磺酸酯**

将 2.33 ml 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬烷-1-醇溶于 20 ml 纯吡啶内，在 0℃下与 2.48 g 对甲苯磺酰氯混合，于冷条件下搅拌 3 小时。然后将反应混合物搅拌入水内，用二氯甲烷萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度柱色谱分离纯化，制得 3.86 g 的 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基甲苯磺酸酯，为澄清油状物。

**b) 甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-胺**

将 4.44 g 甲基胺在 3.86 g 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基甲苯磺酸酯于 10 L 纯四氢呋喃内的溶液中于 -20℃下缩合，于加压反应器内搅拌过夜。于 -20℃下打开压力反应器，任其升至室温，蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液溶于二氯甲烷内，用水洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 2.38 g 甲基-(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9-十三氟-壬基)-胺粗产物。

(4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一碳烷基) - 甲基 - 胺

a) 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一碳烷基甲苯磺酸酯

将 4.78 g 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一烷-1-醇溶于 20 ml 纯吡啶内, 于 0°C 下与 2.48 g 对甲苯磺酰氯混合, 于冷条件下搅拌 3 小时。然后将反应混合物搅拌入水内, 用二氯甲烷萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度柱色谱分离纯化, 制得 4.3 g 的 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一碳烷基甲苯磺酸酯, 为澄清油状物。

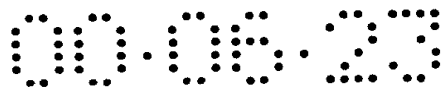
b) (4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一碳烷基) - 甲基 - 胺

将 3.95 g 甲基胺在 4.3 g 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一碳烷基甲苯磺酸酯于 10 ml 四氢呋喃内的溶液中于 -20°C 下缩合, 于室温下在压力反应器内搅拌。于 -20°C 下打开压力反应器, 任其升至室温, 并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液溶于二氯甲烷内, 用水洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 3.1 g 的 (4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 11-十七氟一十一碳烷基) - 甲基 - 胺粗产物。

甲基 - (7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基) - 胺

a) 7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛基甲苯磺酸酯

将 1.6 ml 7, 7, 8, 8, 8-五氟-辛烷-1-醇溶于 20 ml 纯吡啶



内，于 0℃ 下与 2.48 g 对甲苯磺酰氯混合，于冷条件下搅拌 3 小时。然后将反应混合物搅拌入水内，用二氯甲烷萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度柱色谱分离纯化，制得 2.92 g 的 7, 7, 8, 8, 8—五氟—辛基甲苯磺酸酯，为澄清油状物。

**b) 甲基—(7, 7, 8, 8, 8—五氟—辛基)—胺**

将 4.0 g 甲基胺在 2.9 g 7, 7, 8, 8, 8—五氟—辛基甲苯磺酸酯于 10 ml 四氢呋喃内的溶液中于 -20℃ 下缩合，于室温下在压力反应器内搅拌。于 -20℃ 下打开压力反应器，任其升至室温，并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液溶于二氯甲烷内，用水洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 1.58 g 甲基—(7, 7, 8, 8, 8—五氟—辛基)—胺粗产物。

**甲基—(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10—九氟—癸基)—胺**

**a) 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10—九氟—癸基甲苯磺酸酯**

将 2.27 ml 的 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10—九氟—癸基—1—醇溶于 20 ml 纯吡啶内，于 0℃ 下与 2.48 g 对甲苯磺酰氯混合，于冷条件下搅拌 3 小时。然后将反应混合物搅拌入水内，用二氯甲烷萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度柱色谱分离纯化，制得 3.89 g 的 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10—九氟—癸基甲苯磺酸酯，为澄清油状物。

**b) 甲基(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10—九氟—癸基)—胺**

将 4.12 g 甲基胺在 3.89 g 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10—九氟—癸基甲苯磺酸酯于 10 ml 四氢呋喃内的溶液中于 -20℃ 下缩合，于

室温下在压力反应器内搅拌。于 $-20^{\circ}\text{C}$ 下打开压力反应器，任其升至室温，并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液溶于二氯甲烷内，用水洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 2.63 g 的甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-九氟-癸基)-胺粗产物。

**甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基)-胺**

a) 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基甲苯磺酸酯

将 2.76 ml 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基-1-醇溶于 20 ml 纯吡啶内，于 $0^{\circ}\text{C}$ 下与 2.48 g 对甲苯磺酰氯混合，于冷条件下搅拌 3 小时。然后将反应混合物搅拌入水内，用二氯甲烷萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度柱色谱分离纯化，制得 4.33 g 的 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基甲苯磺酸酯，为澄清油状物。

b) 甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基)-胺

将 3.23 g 甲基胺在 4.33 g 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三氟-十二碳烷基甲苯磺酸酯于 10 ml 四氢呋喃内的溶液中于 $-20^{\circ}\text{C}$ 下缩合，于室温下在压力反应器内搅拌。于 $-20^{\circ}\text{C}$ 下打开压力反应器，任其升至室温，并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液溶于二氯甲烷内，用水洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 3.2 g 的甲基-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 12-十三

氟一十二碳烷基)一胺粗产物。

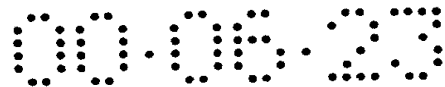
(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷基)一甲基一胺

a) 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷基甲苯磺酸酯

将 5.2 g 的 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷-1-醇溶于 20 ml 纯吡啶内, 于 0°C 下与 2.48 g 对甲苯磺酰氯混合, 于冷条件下搅拌 3 小时。然后将反应混合物搅拌入水内, 用二氯甲烷萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度柱色谱分离纯化, 制得 5.72 g 的 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷基甲苯磺酸酯, 为澄清油状物。

b) (7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷基)一甲基一胺

将 3.78 g 甲基胺在 5.72 g 7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷基甲苯磺酸酯于 10 ml 四氢呋喃内的溶液中于 -20°C 下缩合, 于室温下在压力反应器内搅拌。于 -20°C 下打开压力反应器, 任其升至室温, 并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液溶于二氯甲烷内, 用水洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 4.29 g 的 (7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 11, 11, 12, 12, 13, 13, 14, 14, 14-十七氟一十四碳烷基)一甲基一胺粗产物。



## 实施例 21

11 $\beta$   $\alpha$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-戊基}雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

a) 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 5.0 g 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮溶于 100 ml 甲醇内, 于 0 $^{\circ}$ C 下分批与 0.96 g 硼氢化钠混合。于 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 30 分钟后, 将反应物混合于半饱和的氯化钠溶液内, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用饱和食盐溶液洗涤一次。于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度制备性柱色谱分离, 制得 4.29 g 的 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇。

b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 4.29 g 7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇溶于 60 ml 乙基甲基酮内, 与 4.91 g 碘化钠混合, 于 90 $^{\circ}$ C 下搅拌过夜。收取时, 将反应混合物冷至室温, 搅拌入水内, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用硫代硫酸盐溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 5.16 g 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 不必纯化直接用于下一步骤。

c) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-戊基}雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 486 mg 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-

—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇于 10 ml 1—甲基—2—吡咯烷酮内的溶液与 600 mg 甲基—(3—苯氧基—丙基)—胺于 80 $^{\circ}$ C 浴温下搅拌 3 小时。然后将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸钠上干燥, 然后真空蒸发浓缩, 并于硅胶上用二氯甲烷/甲醇/氨进行色谱分离。制得 443 mg 的 11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —{5—[甲基—(3—苯氧基—丙基)—氨基]—戊基}—雌—1, 3, 5(1—)—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D = +47^{\circ}$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

### 实施例 22

7 $\alpha$ —{5—[(3—苄基氧基—丙基)—甲基—氨基]—戊基}—11 $\beta$ —氟—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇

将 486 mg 11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —(5—碘戊基)—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇于 10 ml 1—甲基—2—吡咯烷酮内的溶液与 540 mg (3—苄基氧基—丙基)—甲基—胺于 80 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 3 小时。然后将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用醚萃取, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩, 并于硅胶上用二氯甲烷/甲醇/氨进行色谱分离。制得 237 mg 的 7 $\alpha$ —{5—[(3—苄基氧基—丙基)—甲基—氨基]—戊基}—11 $\beta$ —氟—雌—1, 3, 5(10)—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇, 其为泡沫,  $[\alpha]_D = +48^{\circ}$  ( $c=0.5$ , 于  $\text{CHCl}_3$  内)。

### 起始化合物的制备

甲基—(3—苯氧基—丙基)—胺

将 3.57 g 甲基胺在 1.6 ml 3—苯氧基—丙基溴于 15 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于 -78 $^{\circ}$ C 下缩合, 于室温下在压力反应器内搅拌过夜。于 -20 $^{\circ}$ C 下打开压力反应器, 任其升至室温, 并任蒸除超量甲基胺。

然后将反应溶液加于饱和氯化钠溶液内，用醚萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 2.01 g 的甲基—(3-苄氧基-丙基)—胺，不必纯化直接用于下一步骤。

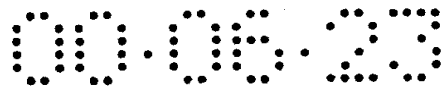
### (3-苄基氧基-丙基)—甲基—胺

将 3.57 g 甲基胺在 1.8 ml (3-溴-丙氧基甲基)—苯于 15 ml 无水四氢呋喃内的溶液中于  $-78^{\circ}\text{C}$  下缩合，于室温下在压力反应器内搅拌过夜。于  $-20^{\circ}\text{C}$  下打开压力反应器，任其升至室温，并任蒸除超量甲基胺。然后将反应溶液加入饱和氯化钠溶液内，用醚萃取，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 1.91 g 的 (3-苄基氧基-丙基)—甲基—胺，不必纯化直接用于下一步骤。

### 实施例 23

11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)—丙基氨基]—戊基}—雌-1,3,5(10)—三烯-3,17 $\beta$ -二醇  
 a) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-溴戊基)—3-(四氢吡喃-2-基氧基)—雌-1,3,5(10)—三烯-17-酮。

将 90 ml 四氢呋喃内的 8.4 g 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-溴戊基)—3-羟基—雌-1,3,5(10)—三烯-17-酮于室温下与 9.0 ml 的 3,4-二氢吡喃和 805 mg 单水合甲苯磺酸反应。7 小时后，加 1 ml 三乙基胺，用乙酸乙酯稀释，用饱和氯化钠溶液洗涤至中性，于硫酸镁上干燥。于硅胶上用己烷—乙酸乙酯梯度作色层反应，制得 7.6 g 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-溴戊基)—3-(四氢吡喃-2-基氧基)—雌-1,3,5(10)—三烯-17-酮，为泡沫。



b) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基丙基) -甲基氨基]-戊基}-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮。

将 130 ml 二甲基甲酰胺内的 6.0 g 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮于 100 $^{\circ}$ C 下与 5.7 g 1-N-甲基氨基-3-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基丙烷 (用 1-溴-3-羟基丙烷与叔丁基-二甲基甲硅烷基氯形成 1-溴-3-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基丙烷, 再与甲基胺反应制备) 反应。7 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用二氯甲烷-甲醇进行梯度色谱分离, 制得 4.5 g 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基丙基) -甲基氨基]-戊基}-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮, 为油状物。

c) 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3-羟基丙基) -甲基氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮

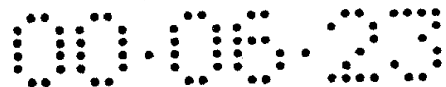
将 23 ml 四氢呋喃内的 2.3 g 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3-叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基丙基) -甲基氨基]-戊基}-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮于室温下与 6 ml 四丁基氟化铵溶液 (1M, 于四氢呋喃内) 反应。2 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-甲醇进行梯度色谱分离, 制得 1.5 g 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[ (3-羟基丙基) -甲基氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5 (10)-三烯-17-酮, 为泡沫。

d) 11 $\beta$ -氟-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基-氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

将 1.8 g 五氟戊基碘、10 ml 40% 的氢氧化钠溶液和 465 mg 硫酸氢四丁基铵于室温下加入于 10 ml 甲苯内的 710 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[3-羟基丙基]-甲基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮中。6 天后，将反应混合物加于冰/水内，用乙酸乙酯萃取，用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-甲醇进行梯度色谱分离，制得 123 mg 的 11 $\beta$ -氟-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17-酮，为油状物。

e) 11 $\beta$ -氟-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基-氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17 $\beta$ -醇

将 120 mg 11 $\beta$ -氟-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮于室温下在 1 ml 四氢呋喃、0.6 ml 乙醇、和 0.3 ml 水内用 20 mg 硼氢化钠还原。1 小时后，用乙酸乙酯稀释，用水洗涤至中性，真空蒸发浓缩，干燥。制得 76 mg 的 11 $\beta$ -氟-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-7 $\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17 $\beta$ -醇粗产物。



f)  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

用 75 mg  $11\beta$ -氟-3-(四氢吡喃-2-基氧基)- $7\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17 $\beta$ -醇于 1 ml 甲醇和 0.1 ml 水内于室温下与 50 mg 草酸反应。2 小时后，用二氯甲烷稀释，用饱和氯化钠溶液洗涤至中性，干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用二氯甲烷-甲醇进行梯度色谱分离后制得 25 mg 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[N-甲基-N-3-(4,4,5,5,5-五氟戊基氧基)-丙基氨基]-戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇粗产物，为泡沫。

#### 实施例 24

$11\beta$ -氟- $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酸基)-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

a) 3,11 $\alpha$ -二乙酰氧基-雌-3,5-二烯-17-酮

将 10 g 对甲苯磺酸于室温下加于 1L 乙酸酐内的 100 g  $11\alpha$ -羟基-雌-4-烯-3,17-二酮内。5 小时后将此溶液搅拌入含比啉的冰/水内，吸滤出沉淀产物，用水洗涤至中性。将所得有水分的粗产物与 200 ml 甲醇混合，于  $-30^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟，吸出结晶体，用冷甲醇洗涤，于  $50^{\circ}\text{C}$  下真空干燥。制得 115 g 的 3,11 $\alpha$ -二乙酰氧基-雌-3,5-二烯-17-酮。

b)  $11\alpha$ -乙酰氧基-雌-4,6-二烯-3,17-二酮

将 48 ml 10% 的乙酸钠水溶液和 22.3 g 1,3-二溴-5,5-二甲

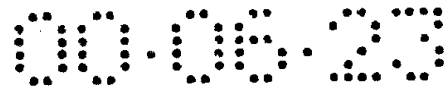
基乙内酰脲分批加入于 470 ml N-甲基-2-吡咯烷酮内的 57 g 3, 11  $\alpha$ -二乙酰氧基-雌-3, 5-二烯-17-酮中, 同时用冰冷却。30 分钟后, 加 16.7 g 亚硫酸钠, 于 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后与 20 g 溴化锂和 16 g 碳酸锂混合, 于 100°C 下搅拌。2 小时后, 将反应混合物加于冰/水内。吸出沉淀产物, 溶于二氯甲烷内, 用水洗涤至中性, 干燥。用 200 ml 乙酸乙酯结晶出粗产物。制得 30 g 的 11  $\alpha$ -乙酰氧基-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮, 熔点 246-248°C。

c) 11  $\alpha$ -乙酰氧基-7  $\alpha$ -(9-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 2.2 g 镁片制成的 Grignard 溶液和 34.2 g 1-溴-9-叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基壬烷(用 9-溴-1-壬醇和叔丁基-二甲基甲硅烷基氯制备)于 140 ml 四氢呋喃内于 -30°C 下与 8.8 g 碘化铜(I)混合, 30 分钟后, 于同一温度滴加 9 g 11  $\alpha$ -乙酰氧基-雌-4, 6-二烯-3, 17-二酮于 64 ml 四氢呋喃和 10.6 ml 1, 3-二甲基-2-氧六氢嘧啶(DMPU)之混合物内的溶液, 于 -30°C 下搅拌 2 小时, 然后与 6 ml 冰乙酸混合。15 分钟后将此反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵溶液和水洗涤至中性, 干燥。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离后, 制得 6 g 的 11  $\alpha$ -乙酰氧基-7  $\alpha$ -(9-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮, 熔点为 120-122°C。

d) 11  $\alpha$ -乙酰氧基-7  $\alpha$ -(9-羟基壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 19.9 g 11  $\alpha$ -乙酰氧基-7  $\alpha$ -(9-叔丁基二甲基甲硅烷基氧



基壬基) - 雌-4-烯-3, 17-二酮于室温下与 20 ml 8% 的硫酸混合。2.5 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤至中性, 干燥。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-丙酮梯度进行色谱分离后, 制得 15.8 g 的 11 $\alpha$ -乙酰氧基-7 $\alpha$ -(9-羟基壬基)-雌-3, 17-二酮, 为泡沫。

e) 11 $\alpha$ -乙酰氧基-7 $\alpha$ -(9-氯壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 15.8 g 11 $\alpha$ -乙酰氧基-7 $\alpha$ -(9-羟基壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮于 65 ml 乙腈内与 184 ml 二氯甲烷和 17.9 g 三苯基膦于室温下反应。5 小时后, 用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤至中性, 干燥。此粗产物于硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行梯度色谱分离后, 制得 7.8 g 的 11 $\alpha$ -乙酰氧基-7 $\alpha$ -(9-氯壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮, 熔点 113-115 $^{\circ}$ C。

f) 7 $\alpha$ -(9-氯壬基)-11 $\alpha$ -羟基-雌-4-烯-3, 17-二酮

用 6.0 g 11 $\alpha$ -乙酰氧基-7 $\alpha$ -(9-氯壬基)-雌-4-烯-3, 17-二酮于 60 $^{\circ}$ C 下在 12 ml 四氢呋喃和 12 ml 甲醇内用 17 ml 1N 氢氧化钾溶液皂化。3 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液和水洗涤至中性, 干燥。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-丙酮进行梯度色谱分离后, 制得 3.2 g 的 7 $\alpha$ -(9-氯壬基)-11 $\alpha$ -羟基-雌-4-烯-3, 17-二酮, 为油状物。

g) 7 $\alpha$ -(9-氯壬基)-11 $\beta$ -氟-雌-4-烯-3, 17-二酮

将 3.3 ml 1, 8-二氮双环[5,4,0]十一碳-7-烯和 4 ml 全氟丁烷-1-磺酸氟于 0 $^{\circ}$ C 下滴加至 35 ml 乙酸乙酯内的 6.7 g 7 $\alpha$ -(9-氯壬基)

—11 $\alpha$ —羟基—雌—4—烯—3, 17—二酮中。2 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用 2N 盐酸洗涤数次, 用饱和氯化钠溶液和水中和。此粗产物于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度色谱分离。制得 6.2 g 的 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—雌—4—烯—3, 17—二酮, 为油状物。

h) 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—3—羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—17—二酮

将 5.5 g 溴化铜(II) 和 1.1 g 溴化锂于 55 ml 乙腈内的溶液在 80 $^{\circ}$ C 下滴加于 55 ml 乙腈内的 5.6 g 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—雌—4—烯—3, 17—二酮内。2 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用碳酸氢钠溶液中和, 用水洗涤, 干燥, 真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷—醚进行梯度色谱分离。制得 1.1 g 的 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—3—羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—17—二酮, 为泡沫。

i) 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—3—(四氢吡喃—2—基氧基)—雌—1, 3, 5(10)—三烯—17—二酮

用 30 ml 四氢呋喃内的 3.0 g 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—3—羟基—雌—1, 3, 5(10)—三烯—17—二酮于室温下与 2.9 ml 3, 4—二氢吡喃和 150 mg 对甲苯磺酸酐反应。3 小时后, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化钠溶液和水中和, 干燥, 真空蒸发。于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度色谱分离。制得 2.8 g 的 7 $\alpha$ —(9—氯壬基)—11 $\beta$ —氟—3—(四氢吡喃—2—基氧基)—雌—1, 3, 5(10)—三烯—17—二酮, 为油状物。

j) 11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —(9—碘壬基)—3—(四氢吡喃—2—基氧基)—

雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-二酮

用 2.6 g 7 $\alpha$  - (9-氟壬基) -11 $\beta$  -氟-3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-二酮于 20 ml 乙基甲基酮内于 80 $^{\circ}$ C 下与 2.9 g 碘化钠搅拌。20 小时后, 用醚稀释, 用水洗涤, 干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷-醚进行梯度色谱分离。制得 1.2 g 的 11 $\beta$  -氟-7 $\alpha$  - (9-碘壬基) -3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-二酮, 为油状物。

k) 11 $\beta$  -氟-[9- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基) -壬基]-3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-酮

将 0.83 ml 30% 的甲醇钠甲醇溶液滴加于 980 mg S- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基) 硫代乙酸酯于 10 ml 甲醇内的溶液中, 同时用冰冷却。于室温下搅拌 30 分钟。然后加 1.9 g 11 $\beta$  -氟-7 $\alpha$  - (9-碘壬基) -3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-二酮于 10 ml 二甲基甲酰胺内的溶液中, 于 50 $^{\circ}$ C 下搅拌。18 小时后, 用醚稀释, 用饱和氯化钠溶液和水洗涤至中性, 干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷-醚进行梯度色谱分离。制得 1.3 g 的 11 $\beta$  -氟-[9- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基) -壬基]-3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-酮, 为油状物。

l) 11 $\beta$  -氟-[9- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基) -壬基]-3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17 $\beta$  -醇

将于 45 ml 甲醇、7 ml 四氢吡喃和 4.5 ml 水的混合物内的 2.2 g 11 $\beta$  -氟-[9- (4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基) -壬基]-3- (四氢吡喃-2-基氧基) -雌-1, 3, 5 (10) -三烯-17-酮分批与 450 mg

硼氢化钠于 0℃ 下混合。45 分钟后，用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，干燥，蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度色谱分离，制得 1.8 g 的 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17β-醇，为油状物。

m) 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17β-醇

将于 68 ml 甲醇和 6.8 ml 水内的 1.8 g 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17β-醇与 900 mg 草酸于 60℃ 下反应。2 小时后，用乙酸乙酯稀释，用碳酸氢钠溶液中和，用水洗涤，干燥，蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行梯度色谱分离，制得 1.4 g 的 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17β-醇，为泡沫。

n) 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17β-醇

将 12 ml 甲醇和 2.4 ml 水内的 300 mg 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17β-醇在室温下与 241 mg 高碘酸钠混合。1.5 小时后，用乙酸乙酯稀释，用饱和氯化钠溶液和水洗涤至中性，干燥，真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷—丙酮进行梯度色谱分离，制得 287 mg 的 11β-氟-[9-(4, 4, 5, 5, 5-五氟戊基硫基)-壬基]-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17β-醇，为泡沫。

**实施例 25**

N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17-二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺

a) 3-苄基氧基-7 $\alpha$ -(4-氯丁基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 3.9 g 以类似实施例 4b)制备 6-氯己基化合物的方法制得的 7 $\alpha$ -(4-氯丁基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 100 ml 乙腈内的溶液与 2.28 g 碳酸钾和 2.11 g 苄基溴于 80 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 24 小时。然后蒸发至干, 与水混合, 用二氯甲烷萃取二次, 用水和饱和食盐溶液洗涤, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩, 于硅胶上用二氯甲烷-乙酸乙酯进行色谱分离。制得 5.14 g 的 3-苄基氧基-7 $\alpha$ -(4-氯丁基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮, 为泡沫。

b) 7 $\alpha$ -(5-氮癸基)-3-苄基氧基-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮

将 273 mg 3-苄基氧基-7 $\alpha$ -(4-氯丁基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 7 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 262 mg 碘化钠和 0.5 ml 正戊基胺于 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 24 小时。然后将反应混合物加于冰水内, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-甲醇进行梯度色谱分离, 制得 275 mg 的 7 $\alpha$ -(5-氮癸基)-3-苄基氧基-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮。

c) N-[4-(3-苄基氧基-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺

将 275 mg 7 $\alpha$ -(5-氮癸基)-3-苄基氧基-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮于 7.8 ml 二甲基甲酰胺内的溶液与 175 mg 苯甲酸和 250 mg 1-羟基苯并三唑和 0.2 ml N, N'-二异丙基碳化二亚胺于室温下搅拌 24 小时。然后将反应混合物加于冰水内, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 真空蒸发浓缩。此粗产物于硅胶上用二氯甲烷-甲醇进行梯度色谱分离, 制得 197 mg 的 N-[4-(3-苄基氧基-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺。

d) N-[4-(11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺

将 197 mg N-[4-(3-苄基氧基-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺于 4.8 ml 二氯甲烷内的溶液与 2 ml 硫代茴香醚和 1.2 ml 三氟乙酸于室温下搅拌 3 小时。然后用二氯甲烷稀释, 用 1 摩尔氢氧化钠溶液洗涤, 用水洗涤至中性, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩, 于硅胶上用二氯甲烷/甲基叔丁基醚进行色谱分离。制得 147 mg 的 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺。

e) N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17-二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺

将 110 mg N-[4-(11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-

三烯-17-酮-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺于 1.5 ml 二氯甲烷和 4.5 ml 甲醇内的溶液于室温下与 110 mg 硼氢化钠混合，并搅拌 0.5 小时。然后用水稀释，用 25 ml 乙酸乙酯萃取，用水洗涤二次，于硫酸钠上稀释，用 25 ml 乙酸乙酯萃取，用水洗涤二次，于硫酸钠上干燥，真空蒸发浓缩，于硅胶上用己烷/乙酸乙酯进行色谱分离。制得 112 mg 的 N-[4-(11 $\beta$ -氟-3, 17-二羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-戊基-苯甲酰胺，为泡沫。 $[\alpha]_D^{22} = +42.3^\circ$  (c=0.51%于氯仿内)。

选择各一种下述  $\omega$ -氯化物用于反应步骤 a): 7 $\alpha$ -(4-氯丁基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮、7 $\alpha$ -(5-氯戊基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮(实施例 2b)) 和 7 $\alpha$ -(6-氯己基)-11 $\beta$ -氟-3-羟基-雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮(实施例 4b))；及

各一种下述的胺用于反应步骤 b): 氨基甲基环己烷、苄基胺、2-甲氧基乙基胺、3-苯基丙基胺、己基胺和辛基胺，及

各一种下述的酸用于反应步骤 c): 4-乙酰氨基苯甲酸、4-氰基苯甲酸、3-环己基丙酸、3, 4-二甲氧基苯基乙酸、4-乙氧基苯甲酸、月桂酸、2-萘基乙酸、4-苯基丁酸、丙酸和 4-联苯基乙酸，

以类似实施例 25 所述步骤 a-e 制得下表化合物。

代替反应步骤 c)以活化的酸反应，此等反应用烷基卤素(卤素为 Cl、Br)实施，以此法可直接制得胺而不是酰胺。

与此表中，示出此等化合物质谱(MS)的[M]<sup>+</sup>+1 峰；CI=化学离子化。

实施例	化合物	MS(CI): [M] <sup>+</sup> +1[m/z]
26	4-乙酰氨基-N-环己基甲基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-苯甲酰胺	619
27	4-乙酰氨基-N-苄基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-苯甲酰胺	613
28	4-乙酰氨基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	581
29	4-乙酰氨基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	641
30	4-乙酰氨基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-N-己基-苯甲酰胺	607
31	4-乙酰氨基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-N-辛基-苯甲酰胺	635
32	4-氰基-N-环己基甲基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-苯甲酰胺	587
33	4-苄基-4-氰基-N-[4-(11β-氟-3,17β-二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-丁基]-苯甲酰胺	581

34	4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	549
35	4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	609
36	4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-苯甲酰胺	575
37	4-氰基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-苯甲酰胺	603
38	3-环己基-N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-丙酰胺	596
39	N-苄基-3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-丙酰胺	590
40	3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺	558
41	3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺	618
42	3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-丙酰胺	584

43	3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-丙酰胺	612
44	3-环己基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	636
45	N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	630
46	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基乙基)-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	598
47	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	658
48	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	624
49	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-(3,4-二甲氧基苯基)-N-辛基-乙酰胺	652
50	N-环己基甲基-4-乙氧基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-苯甲酰胺	606

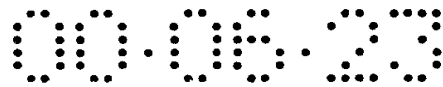
51	N-苄基-4-乙氧基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-苯甲酰胺	600
52	4-乙氧基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	568
53	4-乙氧基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	628
54	4-乙氧基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-苯甲酰胺	594
55	4-乙氧基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-苯甲酰胺	622
56	N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-十二碳烷酰胺	640
57	N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-十二碳烷酰胺	634
58	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-十二碳烷酰胺	602
59	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-十二碳烷酰胺	662
60	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-十二碳烷酰胺	628

61	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-十二碳烷酰胺	657
62	N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-萘-2-基-乙酰胺	626
63	N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-萘-2-基-乙酰胺	620
64	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基乙基)-萘-2-基-乙酰胺	588
65	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-萘-2-基-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	648
66	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-萘-2-基-乙酰胺	614
67	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-萘-2-基-N-辛基-乙酰胺	642
68	N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-4-苯基-丁酰胺	604
69	N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-4-苯基-丁酰胺	598
70	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-4-苯基-丁酰胺	566
71	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-4-苯基-N-(3-苯基-丙基)-丁酰胺	626

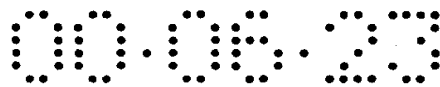
72	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-4-苯基-丁酰胺	592
73	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-4-苯基-丁酰胺	620
74	N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-丙酰胺	514
75	N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-丙酰胺	508
76	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺	476
77	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺	536
78	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-丙酰胺	502
79	N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-丙酰胺	530
80	4-联苯基-N-环己基甲基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-乙酰胺	652
81	4-联苯基-N-苄基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-乙酰胺	646
82	4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(2-甲氧基-乙基)乙酰胺	614

83	4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	674
84	4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-己基-乙酰胺	640
85	4-联苯基-N-[4-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-丁基]-N-辛基-乙酰胺	668
86	4-乙酰基氨基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺	633
87	4-乙酰基氨基-N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺	627
88	4-乙酰基氨基-N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	595
89	4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)苯甲酰胺	655
90	4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-苯甲酰胺	621
91	4-乙酰基氨基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-苯甲酰胺	649
92	4-氰基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺	601

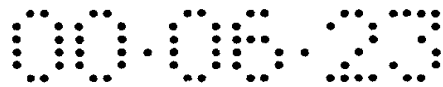
93	N-苄基-4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺	595
94	4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	563
95	4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	623
96	4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-苯甲酰胺	589
97	4-氰基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-苯甲酰胺	617
98	3-环己基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺	610
99	N-苄基-3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺	604
100	3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺	572
101	3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺	632
102	3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-丙酰胺	598



103	3-环己基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-丙酰胺	626
104	N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	650
105	N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	644
106	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	612
107	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	672
108	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	638
109	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-(3,4-二甲氧基苯基)-N-辛基-乙酰胺	666
110	N-环己基甲基-4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺	620

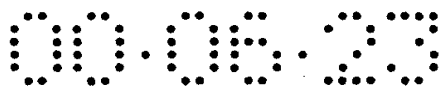


111	N-苄基-4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-苯甲酰胺	614
112	4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	582
113	4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	642
114	4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-苯甲酰胺	608
115	4-乙氧基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-苯甲酰胺	636
116	N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-十二碳烷胺	654
117	N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-十二碳烷酰胺	648
118	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-十二碳烷酰胺	616
119	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-十二碳烷酰胺	676
120	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-十二碳烷酰胺	642



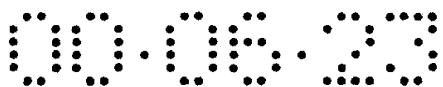
121	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-十二碳烷酰胺	671
122	N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-乙酰胺	640
123	N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-乙酰胺	634
124	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-萘-2-基-乙酰胺	602
125	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	662
126	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-萘-2-基-乙酰胺	628
127	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-萘-2-基-N-辛基-乙酰胺	656
128	N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-4-苯基-丁酰胺	618
129	N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-4-苯基-丁酰胺	612
130	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-4-苯基-丁酰胺	580
131	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-4-苯基-N-(3-苯基-丙基)-丁酰胺	640

132	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-4-苯基-丁酰胺	606
133	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-4-苯基-丁酰胺	634
134	N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺	528
135	N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-丙酰胺	522
136	N-苄基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺	490
137	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺	550
138	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-丙酰胺	516
139	N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-丙酰胺	544
140	4-联苯基-N-环己基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-乙酰胺	666
141	4-联苯基-N-苄基甲基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-乙酰胺	660
142	4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(2-甲氧基-乙基)-乙酰胺	628



143	4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	688
144	4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-己基-乙酰胺	654
145	4-联苯基-N-[5-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-戊基]-N-辛基-乙酰胺	682
146	4-乙酰基氨基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺	647
147	4-乙酰基氨基-N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺	641
148	4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)苯甲酰胺	609
149	4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	669
150	4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-苯甲酰胺	635
151	4-乙酰基氨基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-苯甲酰胺	663
152	4-氰基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺	615

153	N-苄基-4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺	609
154	4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	577
155	4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	637
156	4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-苯甲酰胺	603
157	4-氰基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-苯甲酰胺	631
158	3-环己基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-丙酰胺	624
159	N-苄基-3-环己基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-丙酰胺	618
160	3-环己基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺	586
161	3-环己基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺	646
162	3-环己基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-丙酰胺	612



163	3-环己基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-丙酰胺	640
164	N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	664
165	N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	658
166	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	626
167	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	686
168	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-(3,4-二甲氧基苯基)-乙酰胺	652
169	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-(3,4-二甲氧基苯基)-N-辛基-乙酰胺	680
170	N-环己基甲基-4-乙氧基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺	634

171	N-苄基-4-乙氧基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-苯甲酰胺	628
172	4-乙氧基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺	596
173	4-乙氧基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-苯甲酰胺	656
174	4-乙氧基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-苯甲酰胺	622
175	4-乙氧基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-苯甲酰胺	650
176	N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-十二碳烷酰胺	668
178	N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-十二碳烷酰胺	662
179	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-十二碳烷酰胺	630
180	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-十二碳烷酰胺	690
181	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-十二碳烷酰胺	656

182	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-十二碳烷酰胺	685
183	N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-乙酰胺	654
184	N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-乙酰胺	648
185	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-萘-2-基-乙酰胺	616
186	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	676
187	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-萘-2-乙酰胺	642
188	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-萘-2-基-N-辛基-乙酰胺	670
189	N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-4-苯基-丁酰胺	632
190	N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-4-苯基-丁酰胺	626
191	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-4-苯基-丁酰胺	594
192	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-4-苯基-N-(3-苯基-丙基)-丁酰胺	654

193	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-4-苯基-丁酰胺	620
194	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-4-苯基-丁酰胺	648
195	N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-丙酰胺	542
196	N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-丙酰胺	536
197	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-丙酰胺	504
198	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-丙酰胺	564
199	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-丙酰胺	530
200	N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-丙酰胺	658
201	4-联苯基-N-环己基甲基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-乙酰胺	680
202	4-联苯基-N-苄基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-乙酰胺	674
203	4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(2-甲氧基-乙基)-乙酰胺	642

204	4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-(3-苯基-丙基)-乙酰胺	702
205	4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-己基-乙酰胺	668
206	4-联苯基-N-[6-(11 $\beta$ -氟-3,17 $\beta$ -二羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-7 $\alpha$ -基)-己基]-N-辛基-乙酰胺	696

### 实施例 207

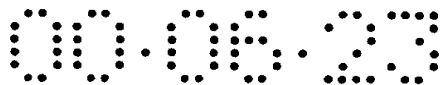
11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-甲基-(2-对甲苯基-乙基)-氨基}-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 660 mg 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇溶于 10 ml N-甲基吡咯烷酮内, 与 1.2 g 甲基-(2-对甲苯基-乙基)-胺混合, 于 80 $^{\circ}$ C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用乙酸乙酯萃取, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发至干。用硅胶上用乙酸乙酯-甲醇-氨梯度作柱色谱分离纯化, 再用乙酸乙酯-二氯甲烷-己烷结晶, 制得 277 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-甲基-(2-对甲苯基-乙基)-氨基}-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 熔点 142-143 $^{\circ}$ C。

### 起始化合物的制备:

#### a) 2-对甲苯基-乙基甲苯磺酸酯

将 2.8 ml 2-对甲苯基-乙醇引入 40 ml 吡啶内, 同时于冰浴内冷却, 与 4.96 g 对甲苯磺酰氯混合, 于 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 30 分钟, 于室温下搅



拌 2 小时。然后将反应混合物缓慢搅拌入约 150 g 冰/水内。吸出沉淀产物，用水洗涤数次，溶于二氯甲烷内，于硫酸镁上干燥，真空蒸发浓缩。制得 5.8 g 的 2-对甲苯基-乙基甲苯磺酸酯，直接用于下一步，不必纯化。

b) 甲基-(2-对甲苯基-乙基)-胺

将 9.2 g 甲基胺在 5.8 g 2-对甲苯基-乙基甲苯磺酸酯于 15 ml 纯四氢呋喃内的溶液中于  $-20^{\circ}\text{C}$  下缩合，在室温下于压力反应器中搅拌过夜。于  $-20^{\circ}\text{C}$  下打开压力反应器后，任其升至室温，并任其蒸除超量的甲基胺。将反应溶液于醚内，用水和饱和氯化钠溶液洗涤，于硫酸镁上干燥，真空蒸发至干。制得 5.39 g 甲基-(2-对甲苯基-乙基)-胺，作为粗产物用于进一步的反应。

**实施例 208**

**7 $\alpha$ -(5-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-甲基-氨基}-戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

以类似实施例 207 的方法，用 660 mg 7 $\alpha$ -(5-溴戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇与 1.06 g 的[2-(4-乙氧基-苯基)乙基]-甲基胺反应，制得 7 $\alpha$ -(5-{[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-甲基-氨基}-戊基)-11 $\beta$ -氟-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17-二醇，熔点  $94-95^{\circ}\text{C}$ 。产量为 464 mg。

**起始化合物的制备：**

a) 2-(4-乙氧基-苯基)-乙基甲苯磺酸酯

以类似实施例 207a (制备起始化合物) 的方法，用 3.32 g 2-(4

—乙氧基—苯基)—乙醇制得 5.61 g 的 2—(4—乙氧基—苯基)—乙基甲苯磺酸酯粗产物。

**b) [2—(4—乙氧基—苯基)—乙基]—甲基胺**

以类似实施例 207b (制备起始化合物) 的方法, 用 5.61 g 2—(4—乙氧基—苯基)—乙基甲苯磺酸酯制得 4.14 g 的 [2—(4—乙氧基—苯基)—乙基]—甲基胺粗产物。

**实施例 209**

**11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —{5—[甲基—(3—苯基—丙基)—氨基]—戊基}—雌—1, 3, 5 (10)—三烯—3, 17—二醇**

将 1.67 g 11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —[5—(甲基—氨基)—戊基]—雌—1, 3, 5 (10)—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇溶于 60 ml 乙基甲基酮内, 与 1.64 g 碳酸钾和 1.82 ml 3—苯基丙基溴混合, 回流 2 小时。收取时, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发至干。于硅胶上用二氯甲烷—甲醇—氨进行梯度柱色谱分离纯化, 然后由乙酸乙酯/二氯甲烷/己烷中结晶, 制得 369 mg 的 11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —{5—[甲基—(3—苯基—丙基)—氨基]—戊基}—雌—1, 3, 5 (10)—三烯—3, 17 $\beta$ —二醇, 熔点 123—124 $^{\circ}$ C。

**实施例 210**

**11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —{5—[甲基—(3—吡啶—3—基—丙基)—氨基]—戊基}—雌—1, 3, 5 (10)—三烯—3, 17—二醇**

以类似实施例 209 的方法, 用 779 mg 11 $\beta$ —氟—7 $\alpha$ —[5—(甲基—氨基)—戊基]—雌—1, 3, 5 (10)—三烯—3, 17—二醇与 778 mg

3-(3-氯-丙基)-吡啶反应。制得 207 mg 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3-吡啶-3-基-丙基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫。

### 起始化合物的制备:

#### 3-(3-氯-丙基)-吡啶

将 3.58 ml 3-(3-羟基-丙基)-吡啶引入 50 ml 纯二氯甲烷内, 于 0°C 下与 4.4 ml 硫酰氯于 50 ml 纯二氯甲烷内的溶液逐滴混合。加完后, 于室温下搅拌 3 小时。然后将反应溶液小心搅拌入 1N 氢氧化钠溶液与冰 (1: 1) 的混合物内, 用二氯甲烷萃取数次, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 于硫酸钠上干燥, 真空蒸发浓缩。制得 3.48 g 的 3-(3-氯-丙基)-吡啶, 不必纯化, 直接用于下一步骤。

### 实施例 211

#### $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3-对甲苯基-丙基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇

将 486 mg  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ - (5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇溶于 10 ml N-甲基吡咯烷酮内, 与 0.71 g 甲基-(3-对甲苯基-丙基)-胺混合, 并于 90°C 浴温搅拌 3 小时。收取时, 将此反应物加于饱和氯化钠溶液内, 用乙酸乙酯萃取, 于硫酸镁上干燥, 真空蒸发至干。于硅胶上用乙酸乙酯-甲醇-氨进行梯度柱色谱分离纯化, 制得 506 mg 的  $11\beta$ -氟- $7\alpha$ -{5-[甲基-(3-对甲苯基-丙基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 为泡沫,  $[\alpha]_D^{25} = +44.0^\circ$  ( $c = 0.5$  于  $\text{CHCl}_3$  内)。

## 起始化合物的制备:

### a) 3-对甲苯基-丙烷-1-醇

将 3.28 g 3-对甲苯基丙酸溶于 80 ml 醚内，于室温下与  $3 \times 0.5$  g 氢化铝锂分批混合。每加一批后加热回流 30 分钟。收取时，将反应混合物冷至  $-5^{\circ}\text{C}$ ，与 40 ml 水和 60 ml 1N 盐酸逐滴混合。然后用乙酸乙酯稀释，用饱和氯化钠溶液洗涤，于硫酸钠上干燥，真空蒸发浓缩。于硅胶上用己烷/叔丁基甲基醚进行梯度制备性柱色谱分离，制得 2.8 g 的 3-对甲苯基-丙烷-1-醇，为澄清油状物。

### b) 3-对甲苯基-丙基甲苯磺酸酯

将 2.8 g 的 3-对甲苯基-丙烷-1-醇溶于 50 ml 二氯甲烷中，然后与 3.14 g 的二氮双环-2, 2, 2-辛烷混合。在冰冷下小心地加入 4.62 g 的对甲苯磺酰氯，在  $0^{\circ}\text{C}$  和室温下搅拌 5 分钟。在处理时，将反应混合物加入至 150 g 的冰上，然后搅拌 30 分钟。用二氯甲烷萃取 3 次，用水洗涤，在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发浓缩。制得 4.74 g 的 3-对甲苯基-丙基甲苯磺酸酯，其不经纯化用于下一步中。

### c) 甲基-(3-对甲苯基-丙基)-胺

将 3.34 g 甲基胺在 2.13 g 3-对甲苯基-丙基甲苯磺酸酯于 15 ml 纯四氢呋喃内的溶液中于  $-20^{\circ}\text{C}$  下缩合，于压力反应器内于室温下搅拌过夜。于  $-20^{\circ}\text{C}$  下打开压力反应器后，任其升至室温，并任超量甲基胺蒸发。将反应溶液溶于醚内，用水和饱和氯化钠溶液洗涤，于硫酸钠上干燥，真空蒸发至干。制得 1.42 g 的甲基-(3-对甲苯基-丙基)-胺，以此粗产物作进一步反应。

**实施例 212**

**7 $\alpha$  - (5 - {[3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基] - 甲基 - 氨基} - 戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇**

以类似实施例 211 的方法用 486 mg 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - (5 - 碘戊基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇与 0.89 g 的 [3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基] 甲基胺反应, 制得 343 g 的 7 $\alpha$  - (5 - {[3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基] - 甲基 - 氨基} - 戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇,  $[\alpha]_D = +42.8^\circ$  ( $c=0.5$  于  $\text{CHCl}_3$  内)。

**起始化合物的制备:****a) 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙烷 - 1 - 醇**

以类似实施例 211a (起始化合物的制备) 的方法, 用 5.0 g 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙酸反应, 制得 3.31 g 的 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙烷 - 1 - 醇。

**b) 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基甲苯磺酸酯**

以类似实施例 211b (起始化合物的制备) 的方法, 用 2.8 g 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙烷 - 1 - 醇反应, 制得 5.11 g 的 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基甲苯磺酸酯粗产物。

**c) [3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基] - 甲基胺**

以类似实施例 211c (起始化合物的制备) 的方法, 用 2.27 g 3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基甲苯磺酸酯反应, 制得 1.78 g 的 [3 - (4 - 氯 - 苯基) - 丙基] - 甲基胺粗产物。

**实施例 213**

**7 $\alpha$  - (5 - {[3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基] - 甲基 - 氨基} - 戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇**

以类似实施例 211 的方法用 486 mg 11 $\beta$  - 氟 - 7 $\alpha$  - (5 - 碘戊基) - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇与 0.78 g [3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基] - 甲基胺反应, 制得 345 mg 的 7 $\alpha$  - (5 - {[3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基] - 甲基 - 氨基} - 戊基) - 11 $\beta$  - 氟 - 雌 - 1, 3, 5 (10) - 三烯 - 3, 17 $\beta$  - 二醇,  $[\alpha]_D^{25} = +43.0^\circ$  (c=0.5 于 CHCl<sub>3</sub> 内)。

**起始化合物的制备:****a) 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙烷 - 1 - 醇**

以类似实施例 211a (起始化合物的制备) 的方法, 用 5.0 g 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙酸反应, 制得 5.08 g 的 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙烷 - 1 - 醇粗产物。

**b) 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基甲苯磺酸酯**

以类似实施例 211b (起始化合物的制备) 的方法, 用 5.08 g 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙烷 - 1 - 醇反应, 制得 9.7 g 的 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基甲苯磺酸酯粗产物。

**c) [3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基] - 甲基胺**

以类似实施例 211c (起始化合物的制备) 的方法, 用 2.34 g 3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基甲苯磺酸酯反应, 制得 1.55 g 的 [3 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 丙基] - 甲基胺粗产物。

**实施例 214**

**11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4-甲基-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇**

以类似实施例 211 的方法用 486 mg 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -(5-碘戊基)-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇与 518 mg 甲基-(4-甲基-戊基)-胺反应, 制得 263 mg 的 11 $\beta$ -氟-7 $\alpha$ -{5-[甲基-(4-甲基-戊基)-氨基]-戊基}-雌-1, 3, 5(10)-三烯-3, 17 $\beta$ -二醇, 熔点 166°C。

**起始化合物的制备:****a) 4-甲基-戊基甲苯磺酸酯**

以类似实施例 211b (起始化合物的制备) 的方法, 用 6.28 ml 4-甲基-戊烷-1-醇反应, 制得 8.43 g 的 4-甲基-戊基甲苯磺酸酯。

**b) 甲基-(4-甲基-戊基)-胺**

以类似实施例 211c (起始化合物的制备) 的方法, 用 1.65 g 4-甲基-戊基甲苯磺酸酯反应, 制得 518 mg 的甲基-(4-甲基-戊基)-胺粗产物。