

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96143300

※ 申請日期： 96. 11. 15

※IPC 分類： ~~C07C, A61K~~, A61P 5/36 (2006.01)

A61K 31/509 (2006.01)

C07J 1/60 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

黃體激素受體拮抗劑

PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳先靈製藥公司

BAYER SCHERING PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 克羅斯

KLOSE

2. 諾艾斯克-約翰布魯特

NOESKE-JUNGBLUT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林市木勒街178號

178 MULLERSTRASSE D-13353 BERLIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 尤瑞克 佛爾曼尼
FUHRMANN, ULRIKE
2. 安加 史密特
SCHMIDT, ANJA
3. 阿維德 克雷夫
CLEVE, ARWED
4. 歐林 佩洛夫
PETROV, ORLIN
5. 岡那 蓋克
GARKE, GUNNAR
6. 史堤芬 普魯斯
PRUEHS, STEFAN
7. 瑪格利特 布蘭地-克羅沛爾
BRUDNY-KLOEPPEL, MARGARETE
8. 安杰 羅特曼恩
ROTTMANN, ANTJE
9. 瑞恩 海沙曼恩
HASSELMANN, RAINER
- ✓ 10. 馬克斯 史左特-摩斯哥
SCHULTZE-MOSGAU, MARCUS
11. 卡斯坦 莫勤
MOELLER, CARSTEN

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY
9. 德國 GERMANY
10. 德國 GERMANY
11. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2006年11月15日；102006054535.4

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

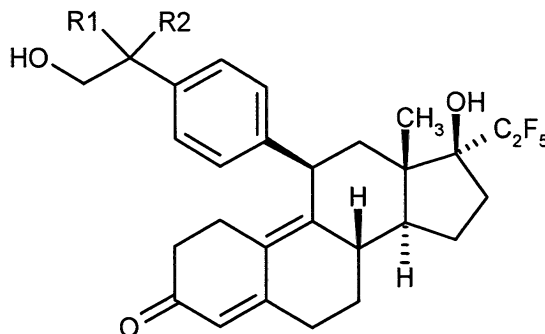
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式I之黃體激素受體拮抗劑：



式 I

其中R1可為氫原子且R2可為羥基或R1與R2一起可為側氧基，係關於含其之藥物(醫藥組合物)且係關於其在製造藥劑中之用途。

本發明尤其係關於黃體激素受體拮抗劑

-11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮

及其個別差向異構體，

-11 β -[4-[(1R)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮，及

-11 β -[4-[(1S)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮，及

-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮，

且係關於含其之藥物且係關於其在製造藥劑中之用途。

本發明之較佳化合物為20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-

11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。

【先前技術】

具有抗妊娠活性之化合物(競爭性黃體激素受體拮抗劑)於1982年(RU 486; EP57115)第一次為人所知且此後對其進行廣泛描述。不同於本發明之物質且具有氟化17 α 側鏈之具有抗妊娠活性的類固醇係於WO 98/34947及Fuhrmann等人, J. Med. Chem. 43, 5010-5016 (2000)中公開。揭示於WO 98/34947中之化合物類別允許在類固醇核之11位上之大量取代基但並不包含雙取代之烷基苯基。EP57115允許在類固醇核11位上之多種取代基但需要該等取代基含有氮、磷或矽原子。因此未表明在類固醇核之17位上含有含氟取代基且11位上含有雙取代之烷基苯基取代基的類固醇可具有合意特性。

本文所主張之物質為WO 98/34947中所主張之物質的至少部分代謝物。

【發明內容】

本發明之目的在於提供新穎競爭性黃體激素受體拮抗劑及含其之藥物且由此產生治療婦科疾病之替代性方法。

該目的藉由合成11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮達成。11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之差向異構體可借助於在Chiracel OD-H管柱

上以己烷/乙醇90:10(v/v)作為移動相層析分離或藉由由諸如(R)-或(S)-1-(4-溴苯基)-1,2-乙二醇之對掌性結構實體開始特別地製備。

因此，本發明之化合物對於已藉由化學方法製備之化合物有利。

本發明適宜地提供大體上不含其異構體之本發明之二羥基化合物，亦即至少90%，更適宜至少95%，較佳至少98%且最佳100%無該相應異構體。

因為本發明之化合物係用於醫藥組合物，故提供分離形式有利，例如以固體形式，適宜地以大體上純固體形式，例如大體上不含其他類固醇化合物或其他生物活性劑。

通式I之物質為有價值之醫藥活性成份。其尤其可用於製造用於以下用途之醫藥製劑：治療肌瘤或子宮內膜異位，婦女避孕，交配後生育控制，促成月經，引產，激素替代療法，治療痛經相關症狀，治療激素不規律及治療激素依賴性腫瘤，例如黃體激素受體陽性乳腺癌。已在對大鼠之流產測試中及藉由測定兔子之McPhail指數鑑定通式I之物質作為黃體激素受體拮抗劑之功效。

通式I之物質在人類肝微粒體(HLM)中展現高於揭示於WO 98/34947中之黃體激素受體拮抗劑11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮的代謝穩定性。此預示本發明之化合物具有增強之口服生物可用性，因此其可用於適合於經口投藥之醫藥組合物。

本發明之藥物(醫藥組合物)可適合於全身或局部投藥。通常，較佳調適該等藥物以用於全身投藥，例如藉由注射或藉由經口投藥。若預期為可注射形式，則其可藉由此項技術中已知之調配類固醇之習知方法來製備。若預期為可經口投藥形式，則其亦可藉由醫藥技術中已知之調配類固醇之習知方法來製備。

因此，該等藥物之較佳形式將包含式1化合物及醫藥學上可接受之載劑。

本發明之醫藥組合物可以適於全身或局部投藥之形式提供，其中可全身投藥之形式通常最適宜。該可全身投藥之形式可適合於例如以無菌形式(例如乳液)藉由注射投藥。該可全身投藥之形式可適合於經口投藥且該等形式通常最合適。該等形式通常為含有預定量本發明之化合物的單位劑型。合適形式包括錠劑、膠囊、散劑、顆粒及其類似物，其中錠劑通常較佳。該等劑型可以習知方式製造，且該醫藥學上可接受之載劑可為任何合適載劑，尤其已知用於調配類固醇藥劑之載劑。

該單位劑型可含有0.01-100 mg所主張之物質。

【實施方式】

以下實例在不以任何方式暗示限制本發明的情況下用來說明本發明。

實例1：11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之合成

a)11 β -(4-乙烯基苯基)-5-羥基-5 α -雌甾-9-烯-3,17-二酮3-

(2,2-二甲基丙烷-1,3-二基)縮酮

在惰性氣體下將3.3 g鎂屑置於14 ml無水四氫呋喃中且添加1滴1,2-二溴乙烷。反應開始之後，緩慢地逐滴添加25 g 4-溴苯乙烯於137 ml無水四氫呋喃中之溶液以使內部溫度保持於40℃至45℃範圍內。隨後攪拌反應混合物1小時直至鎂完全反應。隨後向該混合物中添加2.26 g氯化銅(I)。緩慢地逐滴添加8.5 g 5,10-環氧-5 α ,10 α -雌甾-9(11)-烯-3,17-二酮3-(2,2-二甲基丙烷-1,3-二基)縮酮(對於其製備參看 *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985))於137 ml無水四氫呋喃中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時且隨後倒入飽和氯化銨水溶液中。將水相以乙酸乙酯萃取且將有機相組合，以飽和氯化鈉水溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥。將產物過濾且在真空下濃縮。以己烷/乙酸乙酯混合物在矽膠上進行管柱層析產生6.76 g呈無色發泡體狀之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.30 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 7.18 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 6.66 dd (J =17 Hz + 11 Hz, 1H, 乙烯基); 5.70 dbr (J =17 Hz, 1H, 乙烯基); 5.20 dbr (J =11 Hz, 1H, 乙烯基); 4.44 s (1H, 5-OH); 4.29 dbr (J =6.5 Hz, 1H, H-11); 3.53 m (2H, 3-縮酮); 3.51 m (J =11.4 Hz, 1H, 3-縮酮); 3.42 m (J =11.4 Hz, 1H, 3-縮酮); 1.05 s (3H, 3-縮酮); 0.85 s (3H, 3-縮酮); 0.49 s (3H, H-18)。

b)11 β -(4-乙烯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9-烯-3-酮2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮

在 -78°C 下將 6.76 g a) 中所製備之化合物於 140 ml 無水甲苯中之溶液添加至於 140 ml 無水甲苯中之 27.9 g 冷凝五氟碘乙烷中。在該溫度下添加 66.3 ml 1.5 莫耳濃度之甲基鋰/溴化鋰複合物於乙醚中之溶液。隨後在 0°C 下將反應混合物攪拌 1 小時。隨後將其倒入飽和氯化銨水溶液中。將產物以乙酸乙酯萃取，以飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。以己烷/乙酸乙酯混合物在矽膠上對所得粗產物進行層析產生 3.73 mg 呈白色發泡體狀之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7.30$ d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 7.17 d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 6.67 dd ($J=17$ Hz + 11 Hz, 1H, 乙烯基); 5.71 dbr ($J=17$ Hz, 1H, 乙烯基); 5.20 dbr ($J=11$ Hz, 1H, 乙烯基); 4.45 s (1H, 5-OH); 4.31 dbr ($J=6.5$ Hz, 1H, H-11); 3.53 m (2H, 3-縮酮); 3.51 m ($J=11.4$ Hz, 1H, 3-縮酮); 3.42 m ($J=11.4$ Hz, 1H, 3-縮酮); 1.05 s (3H, 3-縮酮); 0.85 s (3H, 3-縮酮); 0.54 s (3H, H-18)。

c) 11β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降- $5\alpha,17\alpha$ -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮

將 1.68 ml 磷酸二氫鉀與磷酸氫二鉀之 pH 值為 7.00 的緩衝水溶液及 206 mg *N*-氧化三甲胺添加至 1 g 如實例 1 b) 製備之化合物於 8.4 ml 四氫呋喃中之溶液中。在 0°C 下逐滴添加 4.3 ml 250 mg 四氧化鐵於 50 ml 丁醇中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時且隨後倒入飽和硫代硫酸鈉水溶

液中。將產物以乙酸乙酯萃取，以飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。以己烷/乙酸乙酯混合物在矽膠上對所得粗產物進行層析產生860 mg呈白色發泡體狀之標題化合物。獲得苯基乙醇之差向異構體混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.25 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 7.20 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 4.78 m (1H, CHOH); 4.44 s (1H, 5-OH); 4.32 dbr (J =6.5 Hz, 1H, H-11); 3.73 m (1H, CH_2OH); 3.65 m (1H, CH_2OH); 3.54 m (2H, 3-縮酮); 3.52 m (J =11.0 Hz, 1H, 3-縮酮); 3.44 m (J =11.0 Hz, 1H, 3-縮酮); 1.04 s (3H, 3-縮酮); 0.87 s (3H, 3-縮酮); 0.51 s (3H, H-18)。

d) 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮

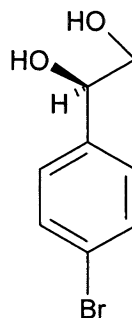
在室溫下將200 mg實例1 c)中所述之化合物於3 ml甲醇中與141 μl 半濃硫酸水溶液(semiconcentrated aqueous sulfuric acid)攪拌1小時。隨後將混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中且以乙酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。以己烷/乙酸乙酯混合物在矽膠上進行管柱層析產生78 mg呈無色發泡體狀之標題化合物。獲得苯基乙醇之差向異構體混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.25 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 7.15 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 5.77 s (1H, H-4); 4.74 m (1H,

CHOH); 4.42 dbr ($J=7$ Hz, 1H, H-11); 3.69 m (1H, CH₂OH); 3.59 m (1H, CH₂OH); 0.56 s (3H, H-18)。

實例 2：11 β -[4-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之合成

a)(*R*)-1-(4-溴苯基)-1,2-乙二醇：



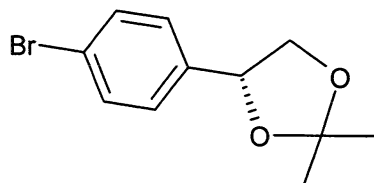
將 17.0 g 碳酸鉀及 40.4 g 六氟鐵(III)酸鉀溶解於 190 ml 正丁醇與 190 ml 水之混合物中。隨後添加 30 mg 鐵酸鉀及 300 mg (DHQD)2PHAL，且使該溶液冷卻至 0℃。隨後在 0℃ 下添加 7.5 g 4-溴苯乙烯且將該混合物攪拌隔夜。藉由添加 30 g 亞硫酸鈉將其處理。將反應溶液以 300 ml 乙酸乙酯萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮產生 7.3 g 白色固體。

產率：7.3 g = 理論值之 82.1%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.50 d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 7.25 d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 4.80 dd ($J=4.4$ Hz + 3.6 Hz, 1H); 3.70 m (2H); 2.50 sbr (2H, OH)。

產物之 NMR 數據與文獻 (T. Barlow, A. Dipple, *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 44-53) 中所述之 NMR 數據一致。

b)(*R*)-4-(4-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環：

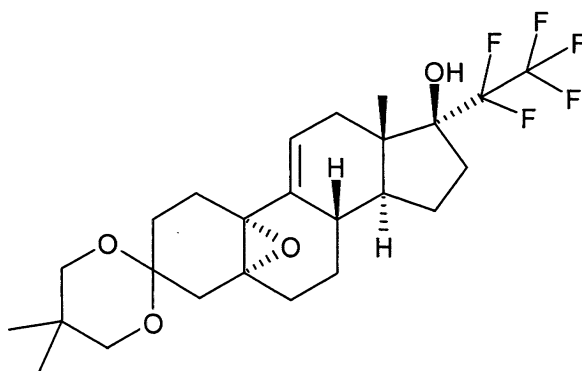


使 3.5 g 實例 2 a) 中所述之二醇懸浮於 100 ml 丙酮中。添加 30 ml 2,2-二甲氧基丙烷及 0.3 ml 濃硫酸。2 小時之後，將 100 ml 飽和碳酸氫鈉溶液添加至該反應混合物中且將產物以 50 ml 乙酸乙酯萃取三次。將有機相經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以產生 3.7 g 白色固體。圖 1 展示 (R)-4-(4-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環之 CD 譜。

產率：3.7 g = 理論值之 58.8%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 d (J = 9 Hz, 2H, 芳基); 7.25 d (J = 9 Hz, 2H, 芳基); 5.04 dd (J = 9 Hz + 8.2 Hz, 1H); 4.30 dd (J = 9 Hz + 8.2 Hz, 1H); 3.16 dd (J = 9 Hz + 9 Hz, 1H); 1.53 s (3H); 1.48 s (3H)。

c) 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-5,10 α -環氧-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9(11)-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮



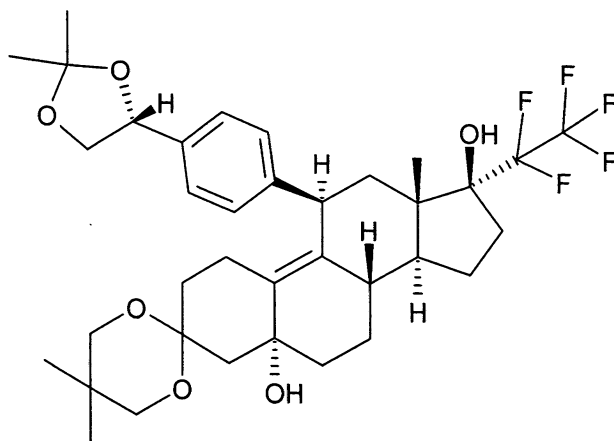
在 -70°C 下將 50 g 5,10-環氧-5 α ,10 α -雌甾-9(11)-烯-3,17-二酮 3-(2,2-二甲基丙烷-1,3-二基)縮酮 (對於其製備參看 *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985)) 添加至於 500 ml 無

水甲苯中之116 g 冷凝五氟碘乙烷中。在相同溫度下添加290 ml 1.5莫耳濃度之甲基鋰/溴化鋰複合物於乙醚中之溶液。隨後將反應混合物在0℃下攪拌1小時。隨後將其添加至飽和氯化銨水溶液中且以乙酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將粗產物溶解於200 ml丙酮中，且添加450 ml水。將沈澱出之產物濾出且在真空下乾燥。

產率：61.6 g(理論值之93%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ =6.04 brd (J =2.5 Hz, 1H, 乙烯基); 3.60 d (J =11.3 Hz, 1H); 3.46 d (J =11.3 Hz); 3.39 dd (J =11.3 Hz + 9.5 Hz, 1H); 2.51 dbr (J =10.6 Hz, 1H); 1.06 s (3H); 0.93 s (3H); 0.85 s (3H)。

d) 11 β -{4-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]苯基}-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮



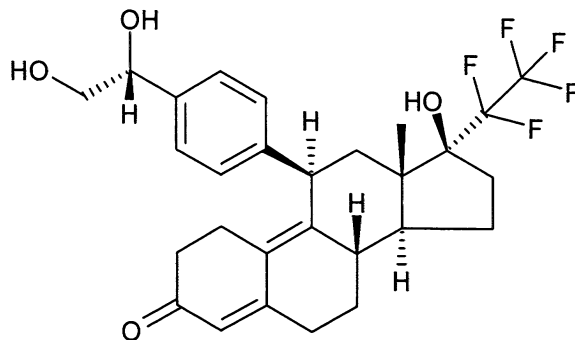
使387 mg鎂屑懸浮於3 ml THF中，且在攪拌下添加50 μl 二溴乙烷。在65℃下將4.35 g實例2 b)中所述之縮酮於16 ml THF中之溶液緩慢地添加至該懸浮液中。使所得溶液冷

卻至 0℃。添加 21.5 mg CuCl 及於 11 ml THF 中之 2.75 g 實例 2 c) 中所製備之化合物。將反應混合物在 20℃ 下攪拌 2 小時且隨後添加 28 ml 之 10% NH₄Cl 溶液。將反應混合物以 20 ml MTB 醚萃取。將有機相濃縮且將所得固體 (5.9 g) 藉由以己烷/乙酸乙酯作為移動相在 120 g 矽膠上進行層析純化，以產生 3.2 g 呈白色固體狀之產物。

產率：3.2 g = 理論值之 85%

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 d (*J* = 9 Hz, 2H, 芳基); 7.20 d (*J* = 9 Hz, 2H, 芳基); 5.03 dd (*J* = 9 Hz + 8.4 Hz, 1H); 4.46 s (1H, OH); 4.33 dbr (*J* = 6.5 Hz, 1H); 4.27 dd (*J* = 9 Hz + 8.4 Hz, 1H); 3.68 dd (*J* = 9 Hz + 9 Hz, 1H); 1.56 s (3H); 1.49 s (3H); 1.07 s (3H); 0.86 s (3H); 0.50 s (3H)。

e) 11β-[4-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17α-孕甾-4,9-二烯-3-酮



將 2.5 g 實例 2 d) 中所述之化合物溶解於 20 ml THF 中，添加 2.5 ml 半濃硫酸水溶液且將反應混合物在 20℃ 下攪拌 3 小時。隨後將其倒入 60 ml 飽和碳酸氫鈉水溶液中且以乙酸乙酯萃取。藉由以二氯甲烷/丙酮混合物在矽膠上進行管柱層析來純化產生 1.2 g 呈無色發泡體狀之標題化合物。圖

2 展示 11 β -[4-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五
 氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之 CD 譜。

產率：1.2 g=理論值之 61.2%

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.25 d (J =9 Hz, 2H, 芳基);
 7.15 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 5.77 s (1H, H-4); 4.74 m (1H,
 CHOH); 4.42 dbr (J =7 Hz, 1H, H-11); 3.69 m (1H, CH₂OH);
 3.59 m (1H, CH₂OH); 0.56 s (3H, H-18)。

**實例 3a：20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基
 苯基)-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之合成**

ta)20,20,21,21,21-五氟-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-5,17-二
 羥基-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二
 基縮酮

在室溫下將 283 μ l 第三丁基氫過氧化物逐滴添加至於 7
 ml 二氯甲烷中之 3.6 mg 三氧化鉻中。隨後逐滴添加 450 mg
 實例 1 c) 中所製備之化合物於 7 ml 二氯甲烷中之溶液。將
 混合物於室溫下攪拌 3 小時。該反應藉由添加二甲基硫來
 終止。將混合物以飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥
 且在真空下濃縮。以己烷/乙酸乙酯混合物在矽膠上對所
 得粗產物進行層析產生 87 mg 呈白色發泡體狀之標題化合
 物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =7.83 d (J =9 Hz, 2H, 芳基);
 7.37 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 4.84 m (2H, CH₂OH); 4.37 dbr
 (J =6.5 Hz, 1H, H-11); 3.53 m (2H, 3-縮酮); 3.47 m (J =11.0
 Hz, 1H, 3-縮酮); 3.42 m (J =11.0 Hz, 1H, 3-縮酮); 1.04 s

(3H, 3-縮酮); 0.85 s (3H, 3-縮酮); 0.49 s (3H, H-18)。

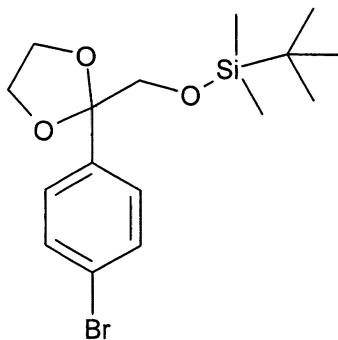
b) 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮

類似於實例 1 d) 中所述之方法，使 87 mg 3 a) 中所述之化合物在 1.4 ml 甲醇中與 62 μ l 半濃硫酸水溶液反應以產生 25 mg 呈無色發泡體狀之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7.86 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 7.34 d (J =9 Hz, 2H, 芳基); 5.81 s (1H, H-4); 4.85 dbr (J =5 Hz, 2H, CH_2OH); 4.50 dbr (J =7 Hz, 1H, H-11); 3.50 tbr (J =5 Hz, 1H, OH); 0.57 s (3H, H-18)。

實例 3b：20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之替代性合成

a) [[2-(4-溴苯基)-1,3-二氧戊環-2-基]甲氧基](1,1-二甲基乙基)二甲基矽烷

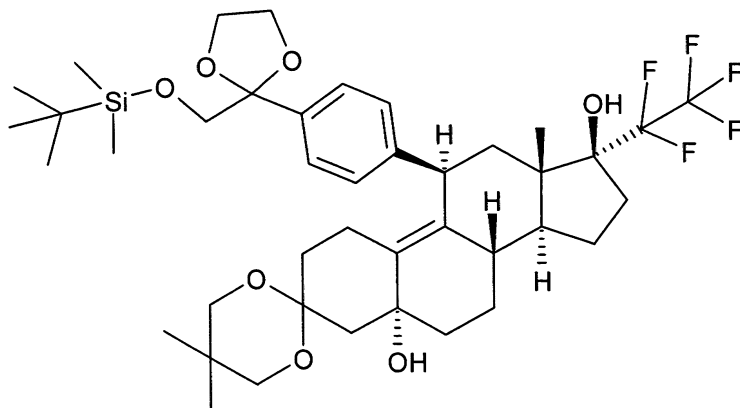


將 73.5 g 2-(4-溴苯基)-1,3-二氧戊環-2-基-1-醇溶解於 800 ml *N,N*-二甲基甲醯胺中。添加 38.6 g 咪唑及 51.3 g 第三丁基二甲基氯矽烷。將其在 23 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 12 小時。隨後，將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。將其另外攪拌 30 min。隨後將其以乙酸乙酯萃取兩次。將經組合之有機層

以鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。將粗產物藉由管柱層析法純化。獲得103.21 g產物(理論值之97.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7.45$ d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 7.37 d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 4.08 m (2H, 縮酮); 3.84 m (2H, 縮酮), 0.83 s (9H, 第三丁基-Si); -0.05 s (6H, Me-Si)。

b) 11 β -[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽烷基]氧基]甲基]-1,3-二氧戊環-2-基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮

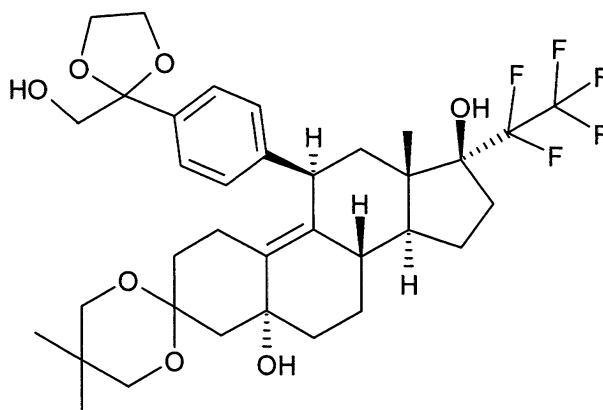


將0.3 ml二溴乙烷添加至6.22 g鎂屑於80 ml THF中之懸浮液中。隨後緩慢地添加95.5 g 3b a)於900 ml THF中之溶液。將溫度保持在50°C以下。隨後，將其在50°C下攪拌1小時。隨後使反應混合物冷卻至0°C且添加400 mg CuCl 。另外持續攪拌10分鐘之後，在0°C下添加20 g 2c)中所述之化合物於200 ml THF中之溶液。將該混合物在0°C下攪拌2小時且隨後使其升溫至23°C。在23°C下另外持續攪拌12小時。隨後將反應混合物倒入氯化銨飽和溶液中。將其另外

攪拌30分鐘且隨後以乙酸乙酯萃取3次。將經組合之有機層以鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。將粗產物藉由管柱層析純化。獲得31 g產物(理論值之97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7.40$ d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 7.20 d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 4.49 s (1H, OH); 4.36 dbr ($J=6.5$ Hz, 1H); 4.12 m (2H, 縮酮), 3.90 (2H, 縮酮), 3.79 m (4 H, 縮酮); 3.50 m (2H), 1.09 s (3H); 0.94 s (3H); 0.90 (9H, 第三丁基-Si), 0.57 s (3H); 0.00 (6H, Me-Si)。

c) 20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-11 β -[4-[2-(羥甲基)-1,3-二氧戊環-2-基]苯基]-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮

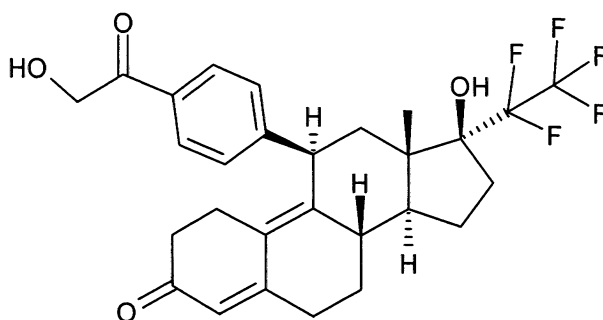


將四丁基氟化銨(0.6 ml 1莫耳濃度於THF中之溶液)添加至470 mg化合物3b b)於5 ml THF中之溶液中。將其在23℃下攪拌2小時。隨後，將反應混合物倒入氟化銨飽和溶液中。將其另外攪拌30分鐘且隨後以乙酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。將粗產物藉由管柱層析法純化。獲得318 mg產物(理論值之80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=7.34$ d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基);

7.18 d ($J=9$ Hz, 2H, 芳基); 4.44 s (1H, OH); 4.30 dbr ($J=6.5$ Hz, 1H, H-11); 4.10 m (2H, 縮酮), 3.88 m (2H, 縮酮); 3.70 m (4H, 縮酮), 3.50 m (2H); 1.02 s (3H); 0.88 s (3H); 0.50 s (3H)。

d α)自 3bb 製備 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮：



將 15 ml 半濃硫酸水溶液添加至 15 g 實例 3bb 中所述之化合物於 150 ml THF 中之溶液中。將其在 23°C 下攪拌 2.5 小時。隨後，將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。將其另外攪拌 30 分鐘且隨後以乙酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。將粗產物藉由管柱層析法純化。獲得 7.99 g 產物(理論值之 80%)。

d β)自 3bc 製備 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮：

以類似於實例 3d α 中所述之程序使 300 mg 3bc 與半濃硫酸水溶液於 THF 中反應產生 198 mg(理論值之 85%)產物。

實例 4：對雌性大鼠之流產測試

交配後 5 至 7 日，在習知居住及進食條件下對懷孕之大鼠(每組 6 隻大鼠)測試本發明之黃體激素受體拮抗劑之抗妊娠

作用。

成功交配之後，將懷孕動物(在受孕第1日(=d1 p.c)於陰道塗片上存在精子)隨機化，且分成處理組及對照組。隨後在第5日至第7日(d5-d7 p.c)每日以皮下注射方式施予每一動物測試物質(實例1之11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮或實例3之20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮)或1.0 ml/kg媒劑(苯甲酸苯甲酯/蓖麻油：1+4 [v/v])。

在第9日(d9 p.c)執行剖檢。檢查子宮著床部位之存在，以作為抗妊娠作用之參數。在第9日(d9 p.c)，完全沒有著床部位以及存在病變、出血或其他異常著床部位則認定為流產。流產測試之結果係如表1所示。

表1：流產測試結果

測試物質	日劑量 [mg/kg]	流產率 [%]
11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮(實例1)	1.5	100
20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮(實例3)	1.5	100

實例5：兔子之McPhail指數之測定

在習知居住及進食條件下對35日齡兔子測試本發明之黃體激素受體拮抗劑之抗妊娠功效。

作為初步措施，在第1日至第4日每天以皮下方式施予該等動物5.0 μ g/kg 17 β -雌二醇。為確定抗妊娠功效，第7日至第10日，每天以皮下方式同時施予該等動物0.2 mg/kg黃

體激素及 3 mg/kg 測試物質(實例 1 之 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮或實例 3 之 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮)。所用之媒劑為苯甲酸苯甲酯與蓖麻油以 1+4 (v/v) 之比率的混合物。

在處理開始之後第 11 日執行剖檢。取出子宮，且進行組織學固定。借助於光學顯微鏡法測定 McPhail 指數(腺樣分化之程度)(評價：1=無腺樣分化；4=最大腺樣分化)作為抗妊娠功效(抑制由黃體激素所引起之腺樣分化)之參數。所得 McPhail 指數係如表 2 所示。

表 2：McPhail 指數

測試物質	日劑量 [mg/kg]	McPhail 指數 [中值]
11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]- 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α - 孕甾-4,9-二烯-3-酮(實例 1 + 黃體激素)	3.0+0.2	1.0
20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基 乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3- 酮(實例 3 + 黃體激素)	3.0+0.2	1.0

實例 6a：11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮在人類肝微粒體(HLM)中之代謝穩定性

人類肝微粒體(HLM)係用來評估通式 I 之物質的代謝穩定性。

對 HLM 及 NADPH 生成系統使用 37℃ 下之震盪浴進行雙

份培育。根據下表新鮮製備培育混合物(由輔因子溶液、磷酸鉀緩衝液及微粒體製劑組成)。

緩衝液	磷酸鉀, 100 mM, pH 值 7.4
緩衝液中之重組系統:	
NADP	1.2 mM
葡萄糖-6-磷酸	8.0 mM
葡萄糖-6-磷酸脫氫酶	1.4 單位/毫升
MgCl ₂	5.0 mM
KCl	38.0 mM
蛋白濃縮物(HLM)	1.0 mg/ml

培育體積為 0.25 ml。將該培育混合物在 37°C 下預培育 3 分鐘。反應係藉由添加測試物質(最終濃度 50 μ M)開始。60分鐘之培育時間之後反應藉由添加 250 μ l 甲醇終止，且隨後將混合物離心以使蛋白成小球。將樣品儲存在 -18°C 下用於後續 RP-HPLC 分析。

根據 RP-HPLC 分析，約 70% 所用之 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及約 80% 所用之 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮在上清液中得以回收。

實例 6b： 11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮在人類肝微粒體(HLM)中之代謝穩定性

人類肝微粒體(HLM)係用來評估通式 I 之物質的代謝穩定性。

對 HLM 及 NADPH 生成系統使用 37°C 下之震盪浴進行雙份培育。根據下表新鮮製備培育混合物(由輔因子溶液、

磷酸鉀緩衝液及微粒體製劑組成)。

緩衝液	磷酸鉀，100 mM，pH 值 7.4
緩衝液中之重組系統：	
NADP	1.2 mM
葡萄糖-6-磷酸	8.0 mM
葡萄糖-6-磷酸脫氫酶	1.4 單位/毫升
MgCl ₂	5.0 mM
KCl	38.0 mM
蛋白濃縮物(HLM)	0.4 mg/ml

培育體積為 0.25 ml。將培育混合物在 37°C 下預培育 3 分鐘。該反應係藉由添加測試物質(最終濃度 10 μ M)開始。60 分鐘之培育時間之後反應藉由添加 250 μ l 甲醇終止，且隨後將混合物離心以使蛋白成小球。將樣品儲存在 -18°C 下用於後續 RP-HPLC 分析。

根據 RP-HPLC 分析，60% 所用之 11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮在上清液中得以回收。

實例 7：11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮在具有人類黃體激素 A 或黃體激素 B 受體及 MTV-LUC 報導構築體之人類神經母細胞瘤細胞(SK-N-MC 細胞)的穩定轉染中之抗妊娠作用

將以質體穩定轉染之表現人類黃體激素受體 B (pRChPR-B-neo)或人類黃體激素受體 A (pRChPR-A-neo)及報導構築體(pMMTV-LUC)的 SK-N-MC 細胞(人類神經母細胞瘤細胞)在無(負對照)或有增加量之 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-

20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮或20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮(0.01 nmol/l、0.1 nmol/l、1 nmol/l、10 nmol/l、100 nmol/l及1 μ mol/l)之情況下培育24小時以測定抗爭功效。作為報導基因誘導之正對照，將該等細胞以合成孕酮普美孕酮(promegestone)(0.01 nmol/l、0.1 nmol/l、1 nmol/l、10 nmol/l、100 nmol/l及1 μ mol/l)處理。為測定拮抗活性，將該等細胞以0.1 nmol/l普美孕酮處理，且另外以增加量之11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮或20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮(0.01 nmol/l、0.1 nmol/l、1 nmol/l、10 nmol/l、100 nmol/l及1 μ mol/l)處理。作為抑制報導基因轉錄之正對照，將該等細胞以增加量之黃體激素受體拮抗劑11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮(1 pmol/l、0.01 nmol/l、0.1 nmol/l、1 nmol/l、10 nmol/l及100 nmol/l)培育。測定細胞水解物中LUC報導基因(LUC=螢光素酶)之活性且以RLU(相對發光單位)量度。所有量測值以%功效(相對LUC活性以平均值 $\pm$ 標準差(n=3實驗))且以EC₅₀或IC₅₀濃度給出。

a) 抗爭活性：

11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及20,20,21,21,21-五氟-

17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮均未展現對PR-A或PR-B誘導LUC活性(與視劑量而定誘導該報導基因之普美孕酮正對照對比)。表3展示兩種測試物質及普美孕酮之抗爭活性。

表3：11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮或20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之抗爭活性

化合物	黃體激素受體 A(PR-A)		黃體激素受體 B(PR-B)	
	效能 EC ₅₀ [nmol/l]	功效 [%]	效能 EC ₅₀ [nmol/l]	功效 [%]
普美孕酮	0.23 $\pm$ 0.03 (n=3)	100 (n=3)	0.03 $\pm$ 0.00 (n=3)	100 (n=3)
11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮	0 $\pm$ 0 (n=3)	無作用 (n=3)	0 $\pm$ 0 (n=3)	無作用 (n=3)
20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮	0 $\pm$ 0 (n=3)	無作用 (n=3)	0 $\pm$ 0 (n=3)	無作用 (n=3)

b)拮抗活性：

11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮對兩種黃體激素受體同功異型物展現對由0.1 nmol/l普美孕酮(100%)誘導之LUC活性的劑量依賴性抑制作用。表4展示與11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮相比兩種測試物

質之抗爭活性。

表 4：11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮或 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之拮抗活性

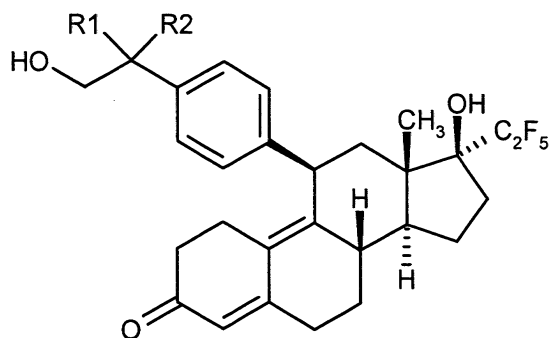
化合物	黃體激素受體 A(PR-A)		黃體激素受體 B(PR-B)	
	效能 IC ₅₀ [nmol/l]	功效 [%]	效能 IC ₅₀ [nmol/l]	功效 [%]
11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮	0.014 $\pm$ 0.01 (n=2)	100 $\pm$ 0 (n=2)	0.02 $\pm$ 0.01 (n=3)	100 $\pm$ 0 (n=3)
11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮	1.87 $\pm$ 0.23 (n=3)	100 $\pm$ 0 (n=3)	3.47 $\pm$ 0.46 (n=3)	100 $\pm$ 0 (n=3)
20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮	0.18 $\pm$ 0.06 (n=3)	100 $\pm$ 0 (n=3)	0.28 $\pm$ 0.08 (n=3)	100 $\pm$ 0 (n=3)

該等數據展示 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮及 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮為穩定表現黃體激素受體 A 或黃體激素受體 B 之 SK-N-MC 細胞中之兩種黃體激素受體同功異型物的純粹拮抗劑。化合物不展現針對一種黃體激素受體同功異型物之任何選擇性。然而，11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮對黃體激素受體的有效性比 11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-

4,9-二烯-3-酮小約130倍。20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮比11 β -(4-乙醯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮差約13倍。經穩定轉染之細胞株表現約500 fm(毫微微莫耳)PR-A或PR-B。

五、中文發明摘要：

本發明係關於通式I之黃體激素受體拮抗劑：

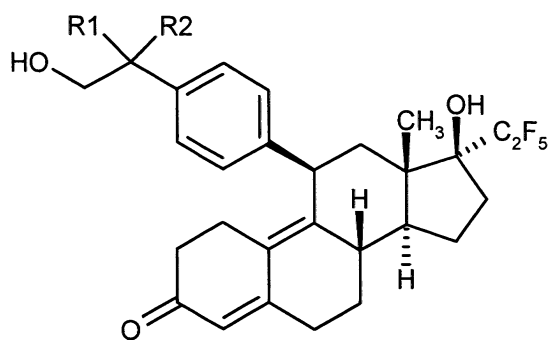


式 I

其中 R1 為氫原子且 R2 為羥基，或 R1 與 R2 合起來為側氧基。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to progesterone receptor antagonists of general formula I:

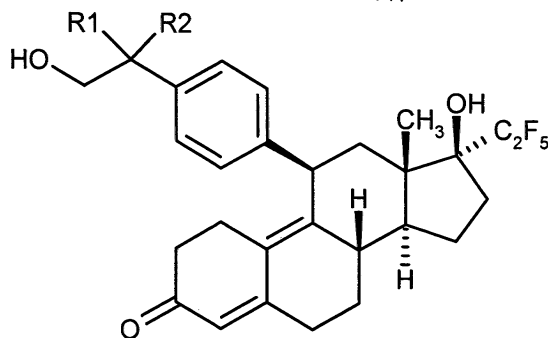


formula I

in which R1 can be a hydrogen atom and R2 a hydroxyl group or R1 and R2 together can be an oxo group.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I之黃體激素受體拮抗劑：



式 I

- 其中 R1 為氫原子且 R2 為羥基，或 R1 與 R2 合起來為側氧基。
2. 一種 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
 3. 一種 11 β -[4-[(1R)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
 4. 一種 11 β -[4-[(1S)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
 5. 一種 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-11 β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
 6. 一種藥物，其含有如請求項1之黃體激素受體拮抗劑。
 7. 如請求項6之藥物，其含有 11 β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
 8. 如請求項7之藥物，其含有 11 β -[4-[(1R)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。

9. 如請求項7之藥物，其含有 11β -[4-[(1*S*)-1,2-二羥基乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
10. 如請求項6之藥物，其含有20,20,21,21,21-五氟-17-羥基- 11β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
11. 一種如請求項1之黃體激素受體拮抗劑之用途，其係用於製備供治療子宮內膜異位、肌瘤或激素依賴性腫瘤，尤其乳腺癌用之藥物及供雌性避孕用之醫藥製劑。
12. 如請求項11之用途，其含有 11β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-17 β -羥基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮。
13. 如請求項12之用途，其含有 11β -[4-[(1*R*)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
14. 如請求項12之用途，其含有 11β -[4-[(1*S*)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
15. 如請求項11之用途，其含有20,20,21,21,21-五氟-17-羥基- 11β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮。
16. 一種 11β -(4-乙烯基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降-5 α ,17 α -孕甾-9-烯-3-酮2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮，其係作為製備該通式I之黃體激素受體拮抗劑之中間物。

17. 一種 11β -[4-(1,2-二羥乙基)苯基]-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降- $5\alpha,17\alpha$ -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮，其係作為製備該通式I之黃體激素受體拮抗劑之中間物。
18. 一種 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-5,10 α -環氧-19-降- $5\alpha,17\alpha$ -孕甾-9(11)-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮，其係作為製備該通式I之黃體激素受體拮抗劑之中間物。
19. 一種 11β -{4-[(4*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]苯基}-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降- $5\alpha,17\alpha$ -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮，其係作為製備該通式I之黃體激素受體拮抗劑之中間物。
20. 一種 11β -[4-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基矽烷基]氧基]甲基]-1,3-二氧戊環-2-基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基-19-降- $5\alpha,17\alpha$ -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮，其係作為製備該黃體激素受體拮抗劑 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基- 11β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降- 17α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之中間物。
21. 一種 20,20,21,21,21-五氟-5,17-二羥基- 11β -[4-[2-(羥甲基)-1,3-二氧戊環-2-基]苯基]-19-降- $5\alpha,17\alpha$ -孕甾-9-烯-3-酮 2,2-二甲基丙烷-1,3-二基縮酮，其係作為製備該黃體激素受體拮抗劑 20,20,21,21,21-五氟-17-羥基- 11β -[4-(羥基乙醯基)苯基]-19-降- 17α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之中間物。

22. 如請求項1至7中任一項之化合物，其呈分離形式，較佳呈固體形式。
23. 如請求項3或4中任一項之化合物，其大體上不含如請求項3或4之另一化合物。
24. 如請求項6至10中任一項之藥物，其適合於經口投藥，較佳呈單位劑型。
25. 如請求項6至10或11中任一項之藥物，其含有0.01 mg至100 mg如請求項1之化合物。

十一、圖式：

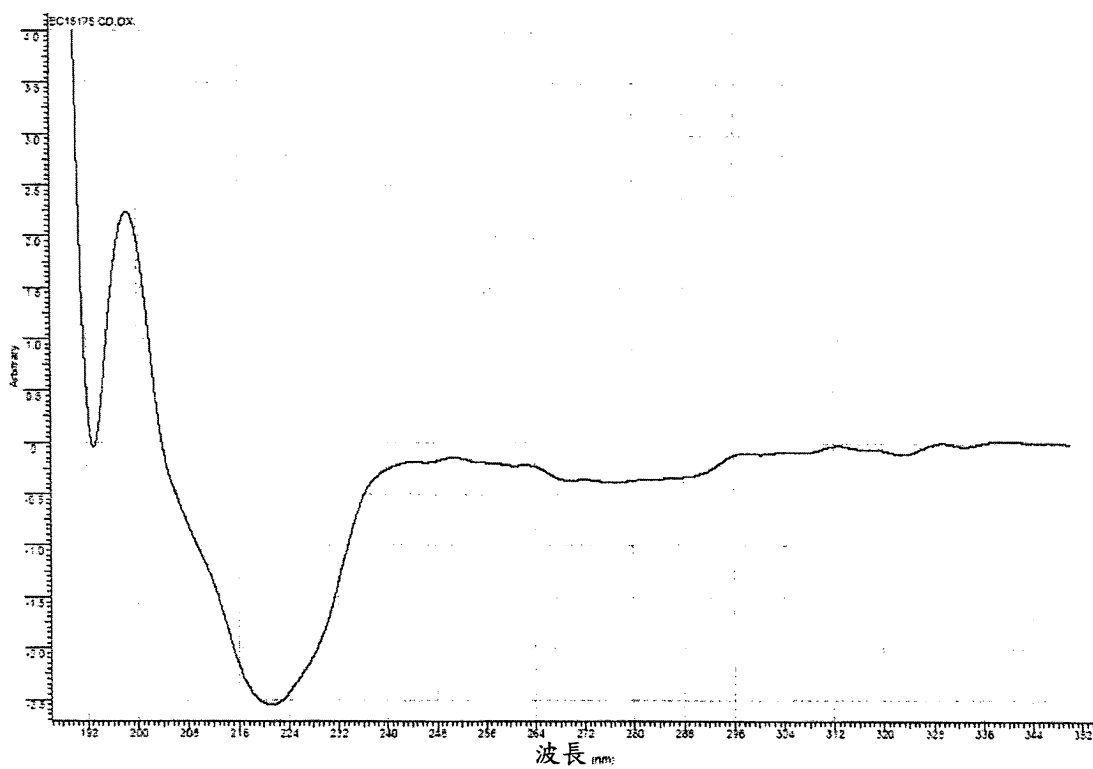


圖 1

(R)-4-(4-溴苯基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環之CD譜。

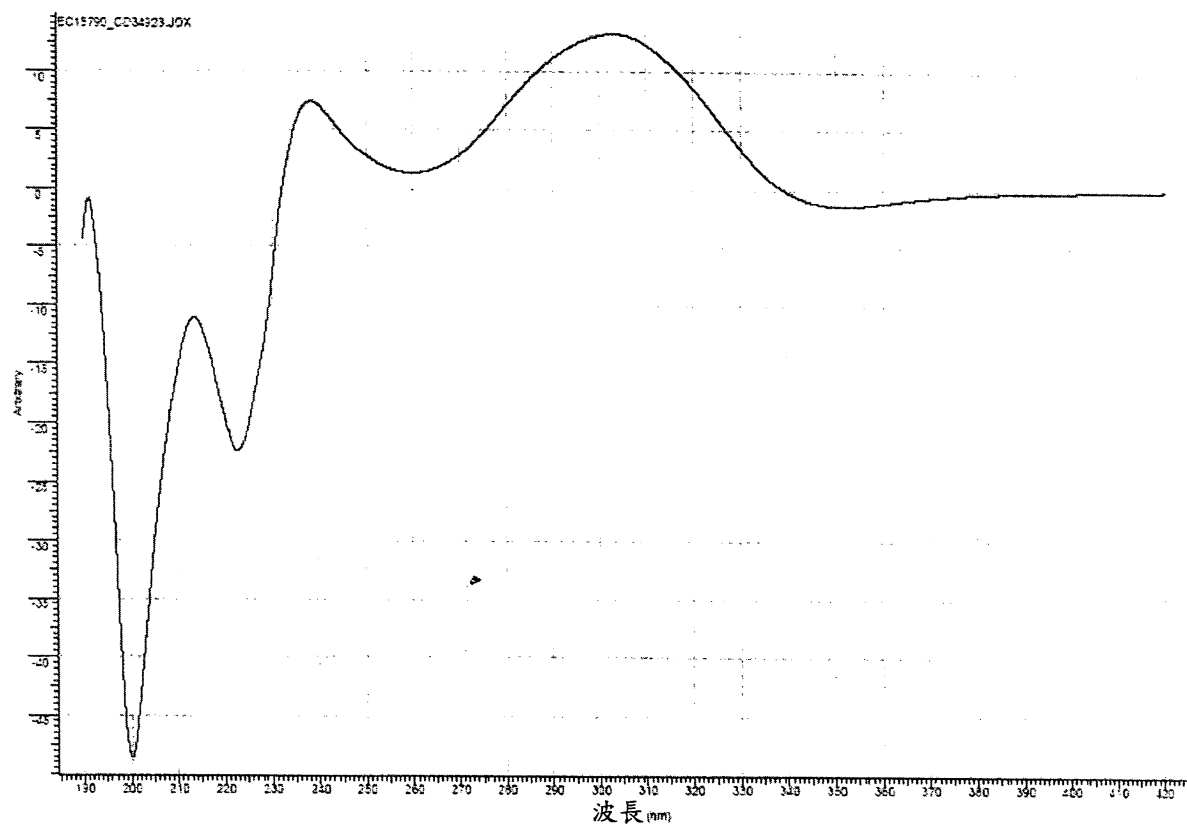


圖2

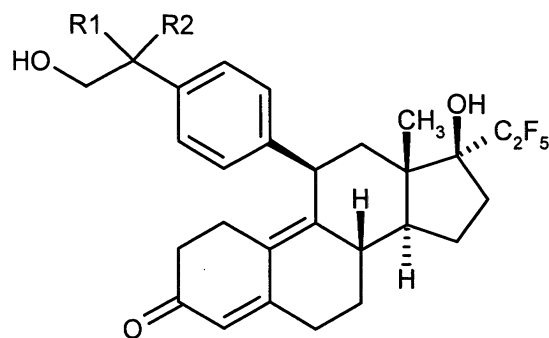
11 β -[4-[(1R)-1,2-二羥乙基]苯基]-20,20,21,21,21-五氟-17-羥基-19-降-17 α -孕甾-4,9-二烯-3-酮之CD譜

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

式 I