

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07J 41/00

C07J 53/00

C07J 1/00

C07J 43/00

A61K 31/56



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00129015.0

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1202120C

[22] 申请日 1998.2.9 [21] 申请号 00129015.0

分案原申请号 98802361.X

[30] 优先权

[32] 1997.2.7 [33] DE [31] 19706061.7

[71] 专利权人 舍林股份公司

地址 联邦德国柏林

[72] 发明人 W·士威德 A·克利夫 U·克拉

G·尼夫 K·华立兹 M·士尼德

U·福门 H·荷布-史达普

审查员 陈俊霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

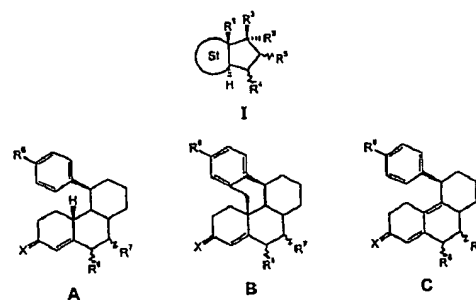
代理人 吴亦华

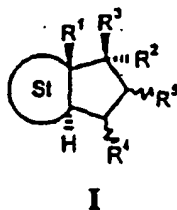
权利要求书 4 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 具氟化 17 α -烷基链的抗孕激素活性类固醇

[57] 摘要

本发明描述了具通式 I 的新颖 17 α -氟烷基类固醇，其与酸类或碱类的生理学上可相容盐类，其中的各取代基如说明书中所定义。该新颖化合物具有异常强的抗孕激素作用，且适合用于制备药物制剂。



1. 一种通式 I 的 17 α -氟烷基类固醇

其中

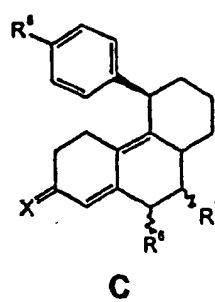
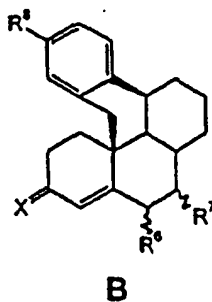
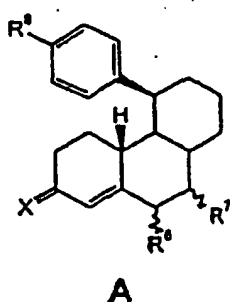
R^1 代表甲基或乙基,

R^2 代表式 $C_nF_mH_o$ 基团, 其中 n 为 2、3、4、5 或 6, $m > 1$ 且 $m+o=2n+1$,

R^3 代表自由的羟基、被 C_1 - C_{10} 烷基醚化或被 C_1 - C_{10} 烷酰基酯化的羟基,

R^4 与 R^5 各代表氢原子, 一起代表另一个键或亚甲基,

St 代表亚结构式 A、B 或 C 的类固醇性 ABC-环系统



其中:

R^6 代表氢原子, 直链 C_1 - C_4 烷基或支化 C_3 - C_4 烷基或卤原子,

R^7 代表氢原子, 直链 C_1 - C_4 烷基或支化 C_3 - C_4 烷基, 或

若 St 代表类固醇性 ABC-环系统 A 或 B, 则另外

R^6 与 R^7 可一起代表另一个键,

X 代表氧原子, 羟亚氨基团 = N-OH 或两个氢原子,

R^8 代表 Y 基团, 或苯基, 该苯基任选地被 Y 基团多重取代, 其中 Y 为氢原子、卤原子、-OH、-CN、-NR^{9a}R^{9b}、-CO₂R⁹、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 C_1 - C_{10} 烷酰氧基、苯甲酰氧基、 C_1 - C_{10} 烷

酰基、 $C_1 - C_{10}$ 羟烷基或苯甲酰基，且 R^{9a} 与 R^{9b} 为相同或不同，并与 R^9 一样表示氢原子或 $C_1 - C_{10}$ 烷基，

及对 $-NR^{9a}R^{9b}$ 基团而言，也为其与酸类的生理学上可相容盐类，以及对其中 R^9 为氢的 $-CO_2R^9$ 基团而言，也为其与碱类的生理学上可相容盐类。

2. 根据权利要求第 1 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 St 代表亚结构式 A 的类固醇环系统。

3. 根据权利要求第 1 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 St 代表亚结构式 B 的类固醇环系统。

4. 根据权利要求第 1 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 St 代表亚结构式 C 的类固醇环系统。

5. 根据权利要求第 1 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 $n=2$ 、3 或 4。

6. 根据权利要求第 5 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 $o=0$ 。

7. 根据权利要求第 6 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 $n=2$ 。

8. 根据权利要求第 1 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 R^3 为自由的羟基。

9. 根据权利要求第 1 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 R^8 代表基团 Y。

10. 根据权利要求第 9 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表 $C_1 - C_{10}$ 烷酰基。

11. 根据权利要求第 10 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表甲酰基、乙酰基或丙酰基。

12. 根据权利要求第 9 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表 $C_1 - C_{10}$ 羟烷基。

13. 根据权利要求第 12 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表羟甲基或 1-羟乙基。

14. 根据权利要求第 9 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表羟基。

15. 根据权利要求第 9 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表乙酰氧基。

16. 根据权利要求第 9 项的 17α -氟烷基类固醇，其中 Y 代表甲氧羰

基。

17. 根据权利要求第1项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁸代表苯基，其系被Y取代。

18. 根据权利要求第17项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁸为4-氟基苯基。

19. 根据权利要求第17项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁸为4-卤代苯基。

20. 根据权利要求第19项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁸为4-氟苯基。

21. 根据权利要求第1项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁴与R⁵各代表氢原子。

22. 根据权利要求第1项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁴与R⁵一起代表另一个键。

23. 根据权利要求第1项的17 α -氟烷基类固醇，其中R⁶与R⁷各为氢原子。

24. 根据权利要求第1项的17 α -氟烷基类固醇，其为

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮；

11 β -(4-乙酰基苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮；

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9,15-三烯-3-酮；

6'-乙酰基-9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萜并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮；

4-[9,11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萜并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-6'-基]苯基脒；

9,11 α -二氢-6'-(4-氟苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萜并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮；

17 β -羟基-11 β -(4-羟基苯基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-

酮;

11 β -[4-(乙酰氧基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -羟基-11 β -[4-(羟甲基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲醛;

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲酸甲酯;

17 β -羟基-11 β -[4-(1-羟乙基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)雌-4-烯-3-酮。

25. 一种药物制剂, 其含有至少一种根据权利要求 1-24 之任一项的通式 I 的 17 α -氟烷基类固醇, 以及药学上相容的载体。

26. 根据权利要求 25 的药物制剂, 还包含至少一种具有抗雌激素作用的化合物。

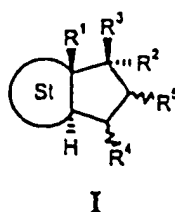
27. 一种根据权利要求 1-24 之任一项的通式 I 的 17 α -氟烷基类固醇用于药剂制备的用途。

28. 根据权利要求 27 的用途, 其中与具有抗雌激素作用的化合物一起使用。

具氟化 17 α -烷基链的抗孕激素活性类固醇

本发明系关于具有氟化 17 α -烷基链的抗孕激素(antigestagen)活性类固醇, 其制法, 含有该化合物的药物制剂及其制备药剂的用途。

本发明系关于通式 I 的 17 α -氟烷基类固醇



其中

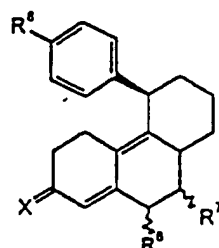
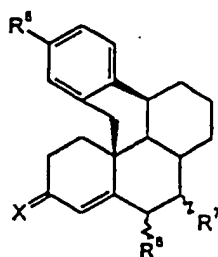
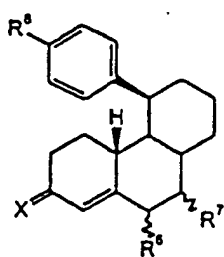
R^1 代表甲基或乙基,

R^2 代表式 $C_nF_mH_o$ 基团, 其中 n 为 2、3、4、5 或 6, $m > 1$ 且 $m+o=2n+1$,

R^3 代表自由的、经醚化或经酯化的羟基,

R^4 与 R^5 各代表氢原子, 一起代表另一个键或亚甲基,

St 代表亚结构式 A、B 或 C 的类固醇性 ABC-环系统



其中:

R^6 代表氢原子, 直链 $C_1 - C_4$ 烷基或支化 $C_3 - C_4$ 烷基或卤原子,

R^7 代表氢原子, 直链 $C_1 - C_4$ 烷基或支化 $C_3 - C_4$ 烷基, 或

若 St 代表类固醇性 ABC-环系统 A 或 B, 则另外

R^6 与 R^7 可一起代表另一个键,

X 代表氧原子, 羟亚氨基团 $=N-OH$ 或两个氢原子,

R^8 代表 Y 基团, 或芳基, 该芳基任选地被 Y 基团多重取代, 其中 Y 为氢原子、卤原子、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 C_1-C_{10} 烷酰氧基、苯甲酰氧基、 C_1-C_{10} 烷酰基、 C_1-C_{10} 羟烷基或苯甲酰基, 且 R^{9a} 与 R^{9b} 为相同或不同, 并与 R^9 一样表示氢原子或 C_1-C_{10} 烷基,

及对 $-NR^{9a}R^{9b}$ 基团而言, 也为其与酸类的生理学上可相容盐类, 以及对其中 R^9 为氢的 $-CO_2R^9$ 基团而言, 也为其与碱类的生理学上可相容盐类。

用以指示基团 R^6 与 R^7 的波状线条, 是指相关的取代基可在 α - 或 β - 位置上。

在本发明范围内作为 R^6 与 R^7 提及的烷基是甲基, 乙基, 正- 或 异- 丙基, 正-、异- 或叔- 丁基。

其他 C_1-C_{10} 烷基 Y、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} , 均另外具有较高同系物, 例如戊基、新戊基、己基至癸基。

但是, 应明了 C_1-C_{10} 烷基也涵盖具有至多 10 个碳原子的碳环或烷基环烷基, 例如环丙基、环戊基、环庚基、甲基环丙基、甲基环戊基或甲基环己基。对所有上述情况而言, 甲基或乙基是优选的。

C_1-C_{10} 烷氧基, 是被加长一个氧原子且系衍生自上文所提及烷基的基团, 因此, 例如为甲氧基, 乙氧基, 正- 或异- 丙氧基, 正-、异- 或叔- 丁氧基。

C_1-C_{10} 烷酰基被定义为直链与支化 C_1-C_{10} 烷羧酸的酰基, 因此, 例如为甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基或异丁酰基等。

C_1-C_{10} 烷酰氧基, 是上述烷酰基被加长一个氧原子的基团, 因此, 例如为乙酰氧基、丙酰氧基及丁酰氧基。

若指出卤原子作为取代基, 则其可为氟、氯或溴原子。氟是优选的。

对基团 R^2 而言, 长度 $n=2-4$ 的全氟化侧链是优选的, 且在后者之中, 五氟乙基单元是特别优选的。

R^3 主要代表自由的羟基。

在以经醚化或经酯化的羟基作为 17 β -取代基的情况中, 优选是被 C₁-C₁₀ 烷基醚化或被 C₁-C₁₀ 烷酰基酯化。对此烷基或烷酰基而言, 与上文相同的意义仍适用。羟基的醚化作用或酯化作用, 是根据本领域技术人员所熟悉的方法进行。

R⁴ 与 R⁵ 优选系各代表氢原子, 或一起代表另一个键。

若 R⁸ 为 Y 基团, 则其优选为 C₁-C₁₀ 烷酰基或 (1-羟基)-C₁-C₁₀ 烷基, 在这些基团中, 乙酰基与丙酰基是特别优选的。

优选碳环族或杂环族芳基为苯基, 1-或 2-萘基, 2-或 3-呋喃基, 2-或 3-苯并呋喃基, 2-或 3-噻吩基, 2-、3-或 4-吡啶基。作为经取代芳基 R⁸, 可列举的主要为 4-氟基苯基与 4-卤代苯基, 尤其是 4-氟苯基。

在所有被指出作为优选 R⁸ 基团者之中, R⁸ 是 Y, 且 Y 等于乙酰基, 是特别优选的。

下文指出的化合物, 是根据本发明特别优选的:

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮;

4'-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-11 β -基][1,1'-联苯]-4-甲腈;

11 β -(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮;

17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4-烯-3-酮;

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,15-二烯-3-酮;

4'-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,15-二烯-11 β -基][1,1'-联苯]-4-甲腈;

11 β -(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,15-二烯-3-酮;

17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-(3-吡啶基)苯基]-雌-

4,15-二烯-3-酮;

11 β -(4-乙酰基苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

4'-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基][1,1'-联苯]-4-甲腈;

11 β -(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-乙酰基苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9,15-三烯-3-酮;

4'-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9,15-三烯-11 β -基][1,1'-联苯]-4-甲腈;

11 β -(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9,15-三烯-3-酮;

17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-(3-吡啶基)苯基]雌-4,9,15-三烯-3-酮;

6'-乙酰基-9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;

4-[9,11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-6'-基]苯基腈;

9,11 α -二氢-6'-(4-氟苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;

9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-6'-(3-吡啶基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;

6'-乙酰基-9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4,15-二烯-3-酮;

4-[9,11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4,15-二烯-6'-基]苯基腈;

9,11 α -二氢-6'-(4-氟苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-
萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4,15-二烯-3-酮;

9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-6'-(3-吡啶基)-4'H-
萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4,15-二烯-3-酮;

17 β -羟基-11 β -(4-羟基苯基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-
酮;

17 β -羟基-11 β -(4-羟基苯基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮;

9,11 α -二氢-6',17 β -二羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并
[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;

11 β -[4-(乙酰氧基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-
二烯-3-酮;

11 β -[4-(乙酰氧基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-
-3-酮;

6'-(乙酰氧基)-9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-
4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;

17 β -羟基-11 β -[4-(羟基甲基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二
烯-3-酮;

17 β -羟基-11 β -[4-(羟基甲基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-
酮;

9,11 α -二氢-17 β -羟基-6'-(羟基甲基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-
萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基]
苯甲醛;

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-11 β -基]苯甲
醛;

9,11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并
[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-6'-醛;

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基]
苯甲酸甲酯;

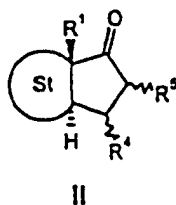
4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-11 β -基]苯甲酸甲酯;

9,11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-6'-羧酸甲酯;

17 β -羟基-11 β -[4-(1-羟乙基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -羟基-11 β -[4-(1-羟乙基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮;

9,11 α -二氢-17 β -羟基-6'-(1-羟乙基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮;



在 17 α - 位置上的氟化侧链的建立, 是以类似已在许多情况中关于其他侧链所述的方法, 通过式 $MC_nF_mH_o$ 的有机金属化合物对通式 II 的 17- 酮的亲核加成进行, 其中 M 代表金属, 其例如为 Li、Na、K、Mg-卤素 (卤素 = Cl、Br、I) 或其他金属, 且 n、m 及 o 具有已在通式 I 中指示的意义。优选是格利雅试剂 ($C_nF_mH_oMg$ - 卤素) 或锂-有机化合物, 譬如 $LiC_nF_mH_o$ 的加成。为引进全氟化侧链, 自相应的碘化物开始, 利用甲基锂/溴化锂复合物, 产生锂-有机试剂 (有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 1987, 52, 2481, 与四面体通讯 (Tetrahedron Lett.) 1985, 26, 5243), 是特别合适的。

在通式 II 中指出的取代基 R^1 、 R^4 、 R^5 及 St, 具有已在通式 I 中指示的意义, 其中存在于 St 中的官能基, 可视情况根据本领域技术人员已知的方法进行保护。尤其是羰基, 譬如 3- 酮基族群, 于大部分情况中系以适当方式保护, 例如通过形成相应缩酮, 或还原成羟基, 及视情况使此羟基转化成醚或酯。

作为缩酮保护基, 可指出例如亚乙基二氧基或 2, 2- 二甲基亚丙

基-1, 3-二氧基。其他标准酮基保护基也可考虑。在经保护羟基的情况下, 其可以例如甲氧甲基、甲氧乙基、四羟基吡喃基或硅烷基醚的形式进行保护。经由保护基的分裂及自由的羟基的氧化, 则获得酮基。

在 17 α -侧链已被加入后, 于适当阶段中, 接着以已知方式移除保护基, 且视情况使羟基氧化成其相应酮基。

但是, 17 α -侧链的加入也可以选择性方式, 在其他自由的羰基存在下进行, 例如, 也可为 3-酮基。

用于制备通式 I 化合物的通式 II 起始物质, 系描述于一系列的专利、专利申请及刊物中:

EP-A 0 057 115、EP-A 0 129 499、EP-A 0 259 2489、EP-A 0 186 834、EP-A 0 447 014、EP-A 0 116 974、EP-A 0 190 759、EP-A 0 147 361、EP-A 192 598、EP-A 0 283 428、EP-A 0 404 283、WO-A 89/00578、WO-A 91/18917、WO-A 91/18918、WO-A 92/11277、WO-A 92/11278、WO-A 93/23020, 类固醇(Steroids)44 (1984), 349, 以及活跃于此领域中的专业人员所已知的其他有关联书籍参考资料。

在上述文献中, 也描述了基团 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及 R⁸的引入, 其系以类似此处要求保护的基团存在。

一般而言, 对自由的 17-酮基的侧链的加成, 可在合成中的任何中间阶段进行。

若氟化 17 α -烷基侧链的引进是在早期合成中间阶段中进行, 则在 St 中提及的其他基团 R⁶、R⁷及 R⁸的建立, 可于此 17 α -侧链存在下, 根据已知方法进行, 正如上述专利、专利申请及刊物中所描述的那样。

新颖通式 I 化合物为有价值的药物活性成份。其特征为极强抗孕激素活性。其为竞争性黄体酮拮抗剂, 因其会从黄体酮受体中置换黄体酮。同时, 其他内分泌副作用, 譬如雄激素、雌激素或抗糖皮质激素活性, 若存在也仅只是很小程度。因此, 该化合物可使用于药物目

的。

具有抗孕激素活性的化合物（竞争性黄体酮拮抗剂）是在1982年第一次得知（RU 486 = EP - A 0 057 115），且自此之后已被广泛地描述在例如已述及的专利及文献出处中。

在先前揭示的化合物中，无一具有含至少2个碳原子的多重氟化 17α -烷基侧链。只有在WO 83/03099中陈述了其中所揭示的3-酮基- $\Delta^{4,9}$ -19-去甲类固醇可带有 17α -烷基侧链，其可视情况被卤原子取代。氟并未被指出作为卤素。使用具有至少2个碳的 17α -烷基侧链的具体实施例，在以前并未存在。

这种具有强抗孕激素活性类型的活性成份适合用以引致流产，因其会从受体上置换黄体酮，而黄体酮是保护怀孕所必须的。因此，对于其在交媾后生育控制的用途上是有价值且有利的。

根据本发明的通式I化合物也适合用于制备女性避孕的制剂（WO - A 93/23020、WO - A 93/21927）。

此外，其可用以抵抗激素不规则性，引起月经及引产。在妇科学领域中的其他适应症范围是激素置换疗法（WO - A 94/18983）、伴随着痛经的病症与子宫内膜异位（EP - A 0 266 303）以及肌瘤的治疗。

经黄体酮受体-阳性的啮齿目动物和人类乳腺癌模型证实本发明化合物具有强抗肿瘤活性。体外在人类T47D乳腺癌细胞系上观察到抗增殖作用。体内对鼠的MXT乳房肿瘤和在用NMU（N-亚硝基甲基脲）或DMBA（二甲基苯并蒽）化学诱发的大鼠乳房癌模型中证实了肿瘤抑制效果。

因此，根据本发明的化合物高度适合用以治疗激素依存性的癌类，例如黄体酮受体-阳性的乳房癌。

本发明化合物可以在激素依存性癌症治疗中用于首选治疗或用于辅助治疗，尤其是在用三苯氧胺失败之后。

在激素依存性肿瘤的治疗中可同时或先后给药抗孕激素和抗雌激素，在先后给药的情况下，优选先用抗雌激素，然后用抗孕激素。

根据本发明的通式I抗孕激素活性化合物，也可并用抗雌激素活

性化合物，以制备药物制剂，用以治疗激素依存性的肿瘤（EP - A 0 310 542），引产，终止怀孕及治疗妇科病症（EP - A 0 310 541），以及女性避孕（WO 96/19997）。

可与本发明抗孕激素联合使用的抗雌激素例如有：三苯氧胺，ICI 182.780(=7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚磺酰基)壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇)，在 PCT/EP97/04517 中描述的抗雌激素化合物和芳香酶抑制剂，例如 Fadrozol、福麦斯坦、Letrozol、Anastrozol 或阿他美坦。

作为抗孕激素被检测的有：

A: 11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮（实施例 1）

B: 11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮（实施例 3）

C: 6'-乙酰基-9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮（实施例 5）

D: 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮（RU 38 486）

E: 11 β -(4-乙酰苯基)-19,24-二去甲-17,23-环氧基-17 α -胆-4,9,20-三烯-3-酮(Org 33 628)

下文试验均对于大鼠根据已知方法进行。

皮下与口服的流产试验：参阅，例如 EP - A 0 283 428。

口服雄激素试验：以待测化合物刺激前列腺重量，载体：皮下，苯甲酸苄酯/蓖麻油（1+4）；口服，NaCl-Myrj；对照化合物，丙酸睾酮。发现在高达 10 毫克待测化合物/动物/天的剂量时，前列腺重量实质上无刺激。

对雌激素作用的口服子宫生长试验：以待测化合物刺激子宫重量，载体：皮下，苯甲酸苄酯/蓖麻油(1+4)；口服 NaCl-Myrj；3 天处理经切除卵巢动物；参数：子宫重量与子宫内膜上皮高度；阴道涂抹负片；对照化合物：雌二醇 0.1 微克。

对于抗糖皮质激素作用的口服抗胸腺溶解试验
(Antithymolysetest): 参阅, 例如 EP - A 0 283 428.

	化合物 A	化合物 B	化合物 C	化合物 D	化合物 E
对于大鼠的皮下 流产试验, 剂量 [毫克/动物/天], (n 流产/n 总数)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(4/4)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(4/4)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(4/4)	3(4/4) 1(3/4) 0.3(0/6)	0.3(4/4) 0.1(3/4) 0.03(0/4)
对于大鼠的口服 流产试验, 剂量 [毫克/动物/天], (n 流产/n 总数)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(4/4)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(4/4)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(4/4) 0.01(4/4) 0.003(4/4)	3(4/4) 1(2/4) 0.3(0/4)	0.3(4/4) 0.1(4/4) 0.03(0/4)
对于大鼠的口服 雄激素试验, 剂 量[毫克/动物/ 天], (%前列腺 刺激)	3(3.3) 1(4.8)	3(0) 1(2.1)	未测定	10(7.2) 3(2.9) 1(1.6)	10(4.4) 3(5.6) 1(4.0)
对于大鼠的口服 子宫生长试验, 剂量[毫克/动物/ 天], (%子宫重 量刺激)	10(3.7)	10(2.6)	10(4.4)	10(6.4)	10(2.4) 3(1.3)
对于大鼠的口服 抗胸腺溶解试 验, 剂量[毫克/ 动物/天], (消除 地塞米松引致的 胸腺抑制%)	10(11.5) 3(7.4) 1(6.0)	10(18.2) 3(21.6) 1(1.2)	22(18.8) 6.7(31.6) 2.2(7.2)	10(76) 3(79) 1(19)	10(44.7) 3(19.1) 1(4.3)

因此，本发明还涉及药剂，它是以药学上可相容的（意即在所使用的剂量下无毒性的）通式 I 化合物为基础，视情况并用抗雌激素，以及常用佐剂与载体。

最后，本发明还涉及通式 I 化合物，视情况与抗雌激素一起，于药剂制备上的用途。根据本发明的化合物，可被制成药物制剂，根据此项技术中已知的盖伦氏方法，供经肠、经皮、非经肠或局部投药使用。其可以片剂、糖衣丸、凝胶胶囊、颗粒、栓剂、植入物，可注射无菌水性或油性溶液、悬浮液或乳化液，软膏、乳剂及凝胶的形式，或通过由阴道内（例如阴道环）或子宫内系统（阴道栓剂、螺旋线）投药。

在此情况中，可将一或多种活性成分，与常用于盖伦氏制剂中的佐剂混合，譬如阿拉伯胶、滑石、淀粉、甘露醇、甲基纤维素、乳糖，表面活性剂譬如 Tweens 或 Myrj，硬脂酸镁、水性或非水性载体、石蜡衍生物、润湿剂、分散剂、乳化剂、防腐剂及用于味道矫正的矫味物质（例如含醚油类）。

一剂量单位含有约 0.1-100 毫克活性成份。根据本发明化合物的剂量，在人类中为每天约 0.1-400 毫克。

下文实施例用以提供本发明的更详细的解释：

实施例 1

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮

1a) 3,3;17,17-双[1,2-乙烷二基双(氧基)]-11 β -[4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)-磺酰基]氧基]苯基]雌-5-烯

将 9.2 毫升 1.6 摩尔浓度的丁基锂在己烷中的溶液，添加至 6 克 4-[3,3;17,17-双[1,2-乙烷二基双(氧基)]雌-5-烯-11 β -基]苯酚（其制备系描述于 WO 91/18917 与 WO 91/18918 中）在 100 毫升无水四氢呋喃中于 0℃ 下的溶液内。将其在 0℃ 下搅拌 30 分钟，然后添加 5 毫升 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟-1-丁烷磺酰氟。将其在 0℃ 下再搅拌一小时。然后，将反应混合物倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液中。以醋酸乙酯萃取，使用饱和氯化钠水溶液洗涤，以硫酸钠干燥，并在真空中浓缩。粗产

物于硅胶上使用己烷/醋酸乙酯的混合物进行柱层析, 产生 8.2 克 1a), 为白色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.45d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.17d(J=9Hz, 2H, 芳基); 5.55dbr(J=5Hz, 1H, H-6); 4.00-3.80m(8H, 缩酮); 3.50 ddb(J=7Hz+5Hz, 1H, H-11); 0.53s(3H, H-18)。

1b) 3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-11 β -[4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)磺酰基]氧基]苯基]雌-5-烯-17-酮

将 8.2 克 1a)中所述的化合物, 与 22 克硅胶及 2 毫升饱和草酸水溶液, 在 85 毫升二氯甲烷中, 于室温下搅拌 5 小时。然后, 将其在硅藻土上过滤。于真空中通过蒸发浓缩, 及使粗产物自二异丙基醚通过结晶化作用纯化。获得 5.3 克 1b), 为白色结晶。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.45d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.19d(J=9Hz, 2H, 芳基); 5.59dbr(J=5Hz, 1H, H-6); 4.00-3.80m(4H, 缩酮); 3.50 ddb(J=7Hz+5Hz, 1H, H-11); 0.55s(3H, H-18)。

1c) 3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-11 β -[4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)磺酰基]氧基]苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-5-烯-17 β -醇

将 1 毫升凝结的碘化五氟乙烷与 691 毫克 1b)在 10 毫升无水乙醚中的溶液, 在-78℃下混合。在此温度下, 添加 4.77 毫升 1.5 摩尔浓度的甲基锂-溴化锂复合物在乙醚中的溶液。然后, 将其在-78℃下搅拌一小时。接着, 将反应混合物倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液中。以醋酸乙酯萃取, 使用饱和氯化钠水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥, 及在真空中通过蒸发浓缩。所获得的粗产物于硅胶上使用己烷/醋酸乙酯的混合物层析, 产生 719 毫克 1c), 为白色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.45d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.19d(J=9Hz, 2H, 芳基); 5.54dbr(J=5Hz, 1H, H-6); 3.88-4.00m(4H, 缩酮); 3.53 ddb(J=7Hz+5Hz, 1H, H-11); 0.60s(3H, H-18)。

1d) 11 β -(4-乙酰苯基)-3, 3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-5-烯-17 β -醇

将 719 毫克 1c)、0.45 毫升(1-乙氧基乙烯基)三丁基锡烷、41 毫克

四(三苯膦)钯(0)、263毫克氯化锂及0.1毫升吡啶,在12毫升二噁烷中的溶液,回流1.5小时。然后,将反应混合物倒入水中。以醋酸乙酯萃取,并将饱和氯化铵水溶液以及3毫升饱和草酸水溶液添加至有机相中。将其在室温下搅拌30分钟以上。然后,分离有机相,并以饱和碳酸氢钠水溶液以及以饱和氯化钠水溶液洗涤。以硫酸钠干燥,并在真空中通过蒸发浓缩。所获得粗产物于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析,产生440毫克1d)。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.88d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.47d(J=9Hz, 2H, 芳基); 5.55dbr(J=5Hz, 1H, H-6); 3.88-4.00m(4H, 缩酮); 3.55ddbr(J=7Hz+5Hz, 1H, H-11); 2.61s(3H, 乙酰基); 0.62s(3H, H-18)。

1e) 11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4-烯-3-酮

使440毫克1d)溶解于10毫升丙酮中。添加1毫升4N盐酸水溶液,并将其在室温下搅拌1.5小时。然后,将反应混合物倾至饱和碳酸氢钠溶液上。以二氯甲烷萃取,有机相以饱和氯化钠水溶液洗涤,以硫酸钠干燥,及在真空中通过蒸发浓缩。所获得粗产物于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析,产生311毫克1e),为白色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.89d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.53d(J=9Hz, 2H, 芳基); 5.89sbr(1H, H-4); 3.50ddbr(J=7Hz+5Hz, 1H, H-11); 2.84m(1H, H-10); 2.60s(3H, 乙酰基); 0.70s(3H, H-18)。

实施例 2

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)雌-4-烯-3-酮

2a) 3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)-11 β -[4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)磺酰基]氧基]苯基]雌-5-烯-17 β -醇

类似实施例1c),使691毫克1b)在15毫升无水乙醚中,与试剂反应,该试剂系制自0.52毫升1-碘-1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷与1.67毫升1.5摩尔浓度的甲基锂-溴化锂复合物在乙醚中的溶液。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯混合物层析后,获得838毫克2a),为白色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.44d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.18d(J=9Hz, 2H,

芳基); 5.55dbr ($J=5\text{Hz}$, 1H, H-6); 3.88-4.00m(4H, 缩酮); 3.53 ddbbr ($J=7\text{Hz}+5\text{Hz}$, 1H, H-11); 0.61s(3H, H-18).

2b) 11 β -(4-乙酰苯基)-3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)雌-5-烯-17 β -醇

类似实施例 1d), 使 838 毫克 2a) 与 0.46 毫升 (1-乙氧基乙烯基) 三丁基锡烷、43 毫克四(三苯膦)钯(0)、272 毫克氯化锂及 0.1 毫升吡啶, 在 12 毫升二噁烷中反应。在一般处理, 以及以饱和氯化铵水溶液与饱和草酸水溶液处理, 并于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 505 毫克 2b), 为白色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): $\delta=7.85\text{d}(J=9\text{Hz}, 2\text{H}, \text{芳基}); 7.46\text{d}(J=9\text{Hz}, 2\text{H}, \text{芳基}); 5.55\text{dbr}(J=5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-6}); 3.88-4.00\text{m}(4\text{H}, \text{缩酮}); 3.55\text{ddbr}(J=7\text{Hz}+5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-11}); 2.61\text{s}(3\text{H}, \text{乙酰基}); 0.63\text{s}(3\text{H}, \text{H-18})$.

2c) 11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)雌-4-烯-3-酮

类似实施例 1e), 使 505 毫克 2b) 与 4N 盐酸在丙酮中反应。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 372 毫克 2c), 为白色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): $\delta=7.89\text{d}(J=9\text{Hz}, 2\text{H}, \text{芳基}); 7.55\text{d}(J=9\text{Hz}, 2\text{H}, \text{芳基}); 5.88\text{sbr}(1\text{H}, \text{H-4}); 3.51\text{ddbr}(J=7\text{Hz}+5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H-11}); 2.85\text{m}(1\text{H}, \text{H-10}); 2.60\text{s}(3\text{H}, \text{乙酰基}); 0.70\text{s}(3\text{H}, \text{H-18})$.

实施例 3

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮
3a) 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-(2,5,5-三甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]-5 α -雌-9-烯-5,17 β -二醇

类似实施例 1c), 使 1.08 克 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5-羟基-11 β -[4-(2,5,5-三甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基]-5 α -雌-9-烯-17-酮 (其制备系描述于 EP 0190759 的实施例 6c) 中) 在 19 毫升无水乙醚中与试剂反应, 该试剂系制自 1.9 毫升 1-碘-1,1,2,2,2-五氟乙

烷与 8.7 毫升 1.5 摩尔浓度的甲基锂 - 溴化锂复合物在乙醚中的溶液。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 644 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.29d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.23d(J=9Hz, 2H, 芳基); 4.42s(1H, 5-OH); 4.35dbr(J=7Hz, 1H, H-11); 1.52s(3H, 芳基缩酮); 1.26s(3H, 芳基缩酮); 1.04s(3H, 3-缩酮); 0.89s(3H, 3-缩酮); 0.57s(3H, 芳基缩酮); 0.51s(3H, H-18)。

3b)11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

将 635 毫克 3a)中所述的化合物在 9 毫升甲醇中, 与 0.4 毫升半浓硫酸水溶液, 在室温下搅拌两小时。然后, 将其倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液中, 并以醋酸乙酯萃取。将有机相以饱和氯化钠水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤及在真空中通过蒸发浓缩。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析, 产生 428 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。

熔点: 260.4 $^{\circ}\text{C}$ (二异丙基醚), $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ =+181.3 $^{\circ}$ (CHCl_3 , c=0.535)。

实施例 4

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)雌-4,9,15-三烯-3-酮

4a)3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)-11 β -[4-(2,5,5-三甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-苯基]-5 α -雌-9,15-二烯-5,17 β -二醇

类似实施例 1c), 使 1.15 克 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5-羟基-11 β -[4-(2,5,5-三甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-苯基]-5 α -雌-9,15-二烯-17-酮(其制备系描述于 WO 89/00578 的实施例 1b)中)在 20 毫升无水乙醚与 10 毫升无水四氢呋喃中, 与试剂反应, 此试剂系制自 2.0 毫升 1-碘-1,1,2,2,2-五氟乙烷与 9.3 毫升 1.5 摩尔浓度的甲基锂 - 溴化锂复合物在乙醚中的溶液。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物管层析后, 获得 1.16 克标题化合物, 为无色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.31d(J=9Hz, 2H, 芳基); 7.24d(J=9Hz, 2H,

芳基); 6.31dbr ($J=6\text{Hz}$, 1H, H-15); 5.58dddb($J=6\text{Hz}+3.5\text{Hz}+1.5\text{Hz}$, 1H, H-6); 4.49s (1H, 5-OH); 4.40dbr ($J=8\text{Hz}$, 1H, H-11); 1.52s(3H, 芳基缩酮); 1.26 s (3H, 芳基缩酮); 1.03s(3H, 3-缩酮); 0.89s(3H, 3-缩酮); 0.68s (3H, H-18); 0.58s (3H, 芳基缩酮)。

4b)11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)雌-4,9,15-三烯-3-酮

类似 3b)中所述的方法, 使 1.15 克 4a)中所述的化合物在 16.5 毫升甲醇中, 与 0.73 毫升半浓硫酸水溶液反应成 572 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。

熔点: 213.9 $^{\circ}\text{C}$ (二异丙基醚), $[\alpha]_{\text{D}}^{22}=+210.5^{\circ}(\text{CHCl}_3, c=0.615)$ 。

实施例 5

9,11 α -二氢-6'-(4-氟苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3', 2', 1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮

5a)9,11 α -二氢-3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-6'-[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)磺酰基]氧基]-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)-4'H-萘并[3', 2', 1':10,9,11]-5 α -雌烷-5,17 β -二醇

将约 4 毫升碘化五氟乙烷在 20 毫升无水乙醚中的溶液, 在 -78°C 下, 于干燥氩气气氛下, 与 13.4 毫升 1.7 摩尔浓度的叔丁基锂在己烷中的溶液混合, 并将其搅拌 30 分钟。然后, 逐滴添加 2.0 克(2.62 毫摩尔)9, 11 α -二氢-3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5-羟基-6'-[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁基)磺酰基]氧基]-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]-5 α -雌烷-17-酮 (其系以类似 DE 4216003 (实施例 1b) 中所述的方法制成) 在 60 毫升无水甲苯中的溶液, 并在 2 小时内将其加热至 -10°C 。将其倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 以醋酸乙酯萃取数次, 将合并的有机萃取液以饱和氯化钠水溶液洗涤, 并以硫酸钠干燥。将过滤及移除溶剂后所获得的残留物, 在约 300 毫升微细硅胶上, 以己烷与醋酸乙酯梯度系统, 通过层析纯化。分离 1.40 克 (1.59 毫摩尔, 61%) 标题化合物, 为无色固体, 以及 730 毫克 (0.96 毫摩尔, 36%) 起始物质。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta=0.41(3\text{H}), 0.93(3\text{H}), 1.00(3\text{H}), 1.20-1.36(2\text{H}),$

1.42-1.81(11H), 1.93(2H), 2.07-2.28(3H), 2.31-2.48(1H), 2.61-2.77(2H), 3.15(1H), 3.21(1H), 3.45-3.65(4H), 4.48(1H), 6.98(1H), 7.04(1H), 7.47(1H)ppm.

5b) 9,11 α -二氢-3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-6'-(4-氟苯基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]-5 α -雌烷-5,17 β -二醇

将 400 毫克 (453 微摩尔) 根据实施例 5a 制成的化合物在 7 毫升无水甲苯与 3 毫升无水乙醇的混合物中的溶液, 先后与 43 毫克氯化锂、0.66 毫升 2M 碳酸钠溶液、82 毫克 (4-氟苯基) 硼酸及 50 毫克四 (三苯膦) 钯 (O) 混合, 并在 95℃ 在氩气氛下加热 1.5 小时。将反应混合物以水稀释, 以醋酸乙酯萃取, 合并的有机液以饱和氯化钠水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥。于过滤及移除溶剂后所获得的残留物在约 150 毫升微细硅胶上, 使用己烷与醋酸乙酯的梯度系统, 通过层析纯化。分离 264 毫克 (389 微摩尔, 86%) 标题化合物, 为无色固体。

^1H -NMR (CDCl_3): δ =0.49(3H), 0.93(3H), 0.99(3H), 1.21-2.28(18H), 2.30-2.47(1H), 2.76(2H), 3.17(1H), 3.26(1H), 3.47-3.66(4H), 4.48(1H), 7.11(2H), 7.23(1H), 7.33(1H), 7.45(1H), 7.54(2H)ppm.
5c) 9,11 α -二氢-6'-(4-氟苯基)-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮

将 260 毫克 (383 微摩尔) 根据实施例 5b) 制成的化合物在 13 毫升丙酮中的溶液, 与 700 微升 4N 盐酸水溶液混合, 并在 50℃ 加热 4 小时。将其倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 以二氯甲烷萃取数次, 将合并的有机萃液以饱和氯化钠水溶液洗涤, 并以硫酸钠干燥。将过滤及移除溶剂后所获得的残留物, 在约 100 毫升微细硅胶上, 以己烷与醋酸乙酯的梯度系统, 通过层析纯化, 分离 206 毫克 (359 微摩尔, 94%) 标题化合物, 为结晶性固体。

^1H -NMR (CDCl_3): δ =0.55(3H), 1.22(1H), 1.33-1.50(2H), 1.54-1.89(5H), 1.92-2.54(8H), 2.66(1H), 2.81(1H), 2.87(1H), 3.31(1H), 3.43(1H), 5.90(1H), 7.12(2H), 7.27(1H), 7.37(1H), 7.45-7.60(3H)ppm.

实施例 66'-乙酰基-9,11 α -二氢-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-3-酮

将 600 毫克 (680 微摩尔) 根据实施例 5a) 制成的化合物在 7 毫升无水 N, N-二甲基甲酰胺中的溶液, 于干燥氩气氛下, 先后与 69 毫克氯化锂、381 微升 (1-乙氧基乙烯基) 三丁基锡烷及 25 毫克四 (三苯膦) 钨 (O) 混合, 并将其在 110℃ 加热 1.5 小时。于冷却后, 将其与 10 毫升丙酮、1.5 毫升 4N 盐酸水溶液混合, 使其在 23℃ 下反应 2 小时, 然后在 50℃ 加热 3 小时。将其倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 以二氯甲烷萃取数次, 将合并的有机萃液以饱和氯化钠水溶液洗涤, 并以硫酸钠干燥。自过滤及移除溶剂后所获得的残留物中, 通过结晶化作用自二氯甲烷与丙酮获得 206 毫克标题化合物, 其仍受污染, 将其在 10 个分析用薄层板上进一步纯化。使用己烷与醋酸乙酯的混合物, 作为展开剂; 使用二氯甲烷与甲醇的混合物作为洗脱剂。分离 160 毫克 (306 微摩尔, 45%) 标题化合物, 为无色固体。

^1H -NMR (CDCl_3): δ =0.47(3H), 1.21(1H), 1.31-1.51(2H), 1.53-1.85(5H), 1.98(2H), 2.12-2.52(6H), 2.54(3H), 2.64(1H), 2.82(1H), 2.88(1H), 3.31(1H), 3.42(1H), 5.91(1H), 7.54(1H), 7.71(1H), 7.77(1H)ppm.

实施例 74-[9,11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-4'H-萘并[3',2',1':10,9,11]雌-4-烯-6'-基]苯基腈

7a) 4-[9, 11 α -二氢-5, 17 β -羟基-3, 3-[2, 2-二甲基-1, 3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)-4'H-萘并[3', 2', 1':10, 9, 11]-5 α -雌烷-6'-基]苯基腈

将 400 毫克 (453 微摩尔) 根据实施例 5b) 制成的化合物, 以类似实施例 5b) 的方式, 与 4-(5, 5-二甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷基 (dioxaborinan)-2-基) 苯基腈反应, 及在处理与纯化后, 分离得 301 毫克 (439 微摩尔, 97%) 标题化合物, 为结晶性固体。

7b) 4-[9, 11 α -二氢-17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1, 1, 2, 2, 2-五氟乙基)-4'H-萘并[3', 2', 1':10, 9, 11]雌-4-烯-6'-基]苯基腈

将 296 毫克 (431 微摩尔) 根据实施例 7a) 制成的化合物, 以类似实施例 5c) 的方式反应, 并在处理与纯化后, 分离得 228 毫克 (392 微摩尔, 91%) 标题化合物, 为结晶性固体。

^1H -NMR (CDCl_3): δ =0.53(3H), 1.22(1H), 1.35-1.51(2H), 1.55-1.88(5H), 1.92-2.14(3H), 2.14-2.53(5H), 2.65(1H), 2.81(1H), 2.88(1H), 3.32(1H), 3.45(1H), 5.91(1H), 7.32(1H), 7.42(1H), 7.55(1H), 7.70(4H)ppm.

实施例 8

17 β -羟基-11 β -(4-羟基苯基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

8a) 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5-羟基-11 β -[4-(苯基甲氧基)苯基]-5 α -雌-9-烯-17-酮

将 1.17 克镁碎片在保护气体下引进 4 毫升无水四氢呋喃中, 并与一滴 1, 2-二溴乙烷混合。在反应已开始后。逐滴慢慢添加 12.7 克 1-溴-4-(苯基甲氧基)苯(关于制法, 参阅美国化学会志(J.Amer. Chem. Soc.) 42, 657 (1920)) 在 80 毫升无水四氢呋喃中的溶液。使反应混合物回流加热, 直到镁已完全反应为止。然后, 使其冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 并与 2.39 克氯化铜(I)混合。慢慢逐滴添加 3 克 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5,10-环氧基-5 α , 10 α -雌-9(11)-烯-17-酮(关于其制法, 参阅四面体通讯(Tetrahedron Lett.) 26, 2069-2072(1985)) 在 80 毫升无水四氢呋喃中的溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜, 然后倾倒在饱和氯化铵水溶液中。将水相以醋酸乙酯萃取, 合并有机相, 以饱和氯化钠水溶液洗涤, 并以硫酸钠干燥。将其过滤及在真空中通过蒸发浓缩。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析, 产生 3.7 克标题化合物, 为无色泡沫物。

^1H -NMR (CDCl_3): δ =7.50-7.27m(5H, 苄基); 7.13d (J=9Hz, 2H, 芳基); 6.88d (J=9Hz, 2H, 芳基); 5.02s(2H, 苄基); 4.45s (1H, 5-OH);

4.27 dbr($J=6.5\text{Hz}$, 1H, H-11); 1.06s(3H, 3-缩酮); 0.87s (3H, 3-缩酮); 0.50s (3H, H-18).

8b) 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-(苯基甲氧基)苯基]-5 α -雌-9-烯-5,17 β -二醇

类似实施例 1c), 使 1.35 克 8a) 中所述的化合物, 在 48 毫升无水甲苯中, 与试剂反应, 此试剂系制自 1.18 克 1-碘-1,1,2,2,2-五氟乙烷与 2.4 毫升 1.5 摩尔浓度的甲基锂-溴化锂复合物在乙醚中的溶液。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 730 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.50-7.30\text{m}$ (5H, 苕基); 7.12d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 6.88d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 5.02s(2H, 苕基); 4.45s (1H, 5-OH); 4.29dbr($J=6\text{Hz}$, 1H, H-11); 1.06s(3H, 3-缩酮); 0.87s (3H, 3-缩酮); 0.56s (3H, H-18).

8c) 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -(4-羟苕基)-5 α -雌-9-烯-5,17 β -二醇

使 730 毫克在 8b) 中制成的化合物溶解于 11 毫升甲醇中, 并与 341 毫克甲酸铵及 73 毫克 10% 钨/活性碳混合。将反应混合物在室温下搅拌两小时, 然后在硅藻土 (Celite®) 上过滤。以醋酸乙酯充分地再洗涤残留物。使滤液在真空中通过蒸发浓缩。获得 631 毫克 8c) 化合物, 在未经处理下使其进一步反应。

8d) 17 β -羟基-11 β -(4-羟苕基)-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

将 631 毫克 8c) 中所述的化合物, 以类似 3b) 中所述的方法, 在 11 毫升甲醇中, 与 0.48 毫升半浓硫酸水溶液反应成 428 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.00\text{d}$ ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 6.75d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 5.94sbr(1H, OH); 5.80s (1H, H-4); 4.38 dbr($J=7\text{Hz}$, 1H, H-11); 0.61s(3H, H-18).

实施例 9

11 β -[4-(乙酰氧基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

使 300 毫克 8d) 中所述的化合物溶解于 12 毫升吡啶中，并与 61 微升醋酸酐在室温下搅拌四小时。将反应混合物倾倒在饱和氯化铵水溶液中。水相以醋酸乙酯萃取，合并有机相，以饱和氯化钠水溶液洗涤，并以硫酸钠干燥。将其过滤及在真空中通过蒸发浓缩。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析，产生 248 毫克标题化合物，为无色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.18\text{d}$ ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 7.02d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 5.79s (1H, H-4); 4.45dbr ($J=6\text{Hz}$, 1H, H-11); 2.29s (3H, 乙酰基); 0.61s (3H, H-18)。

实施例 10

17 β -羟基-11 β -[4-(羟甲基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

10a) 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5-羟基-11 β -[4-[(甲氧甲氧基)甲基]苯基]-5 α -雌-9-烯-17-酮

以类似 8a) 中所述方法，自 6.0 克 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5,10-环氧基-5 α ,10 α -雌-9(11)-烯-17-酮，在 160 毫升无水四氢呋喃中，22.32 克 1-溴-4-[(甲氧甲氧基)甲基]苯（关于其制法，参阅合成通讯 (Synth. Commun.) 20, 1469-1472(1990)），在 160 毫升无水四氢呋喃中，2.35 克镁碎片，在 10 毫升无水四氢呋喃中，及 4.78 氯化铜 (I)，并于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后，获得 7.14 克标题化合物，为无色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.27\text{d}$ ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 7.24d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 4.72s (2H, 缩醛); 4.56s (2H, 苄基); 4.48s (1H, 5-OH); 4.33dbr ($J=6.5\text{Hz}$, 1H, H-11); 3.42s (3H, 甲氧基); 1.07s (3H, 3-缩酮); 0.87s (3H, 3-缩酮); 0.49s (3H, H-18)。

10b) 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-11 β -[4-[(甲氧甲氧基)甲基]苯基]-5 α -雌-9-烯-5,17 β -二醇

类似实施例 1c), 使 4.85 克 10a) 中所述的化合物在 200 毫升无水甲苯中, 与试剂反应, 此试剂系制自 18.2 克 1-碘-1,1,2,2,2-五氟乙烷与 43.3 毫升 1.5 摩尔浓度的甲基锂-溴化锂复合物在乙醚中的溶液。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 4.13 克标题化合物, 为无色泡沫物。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta=7.25\text{d}$ ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 7.20d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 4.71s (2H, 缩醛); 4.54s (2H, 苄基); 4.46s (1H, 5-OH); 4.32dbr ($J=6\text{Hz}$, 1H, H-11); 3.41s (3H, 甲氧基); 1.06s (3H, 3-缩酮); 0.86s (3H, 3-缩酮); 0.52s (3H, H-18)。

10c) 17 β -羟基-11 β -[4-(羟甲基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

使 4.13 克在 10b) 中所述的化合物, 以类似 3b) 中所述的方法, 在 65 毫升甲醇中, 与 2.84 毫升半浓硫酸水溶液反应成 2.26 克标题化合物, 为无色泡沫物。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta=7.27\text{d}$ ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 7.17d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 5.78s (1H, H-4); 4.64s (2H, 苄基); 4.45dbr ($J=6.5\text{Hz}$, 1H, H-11); 0.59s (3H, H-18)。

实施例 11

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲醛

将 497 毫克 10c) 中制成的化合物, 与 431 毫克氯铬酸吡啶鎓在 10 毫升二氯甲烷中, 于室温下搅拌两小时, 然后将其以硅胶过滤。残留物以醋酸乙酯充分再洗涤。滤液在真空中通过蒸发浓缩。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 415 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta=9.97\text{s}$ (1H, 甲酰基); 7.81d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 7.39d ($J=9\text{Hz}$, 2H, 芳基); 5.81s (1H, H-4); 4.52dbr ($J=7\text{Hz}$, 1H, H-11); 0.58s (3H, H-18)。

实施例 12

4-[17 β -羟基-3-氧代-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲酸甲酯

将 125 毫克 11 中制成的化合物在 2.5 毫升甲醇中的溶液，添加至 81.4 毫克氯化钾在 1.25 毫升甲醇中的溶液内。添加 390 毫克氧化锰 (IV) 与 22 毫升冰醋酸至反应混合物中，然后在室温下搅拌一小时。将其以 Celite® 过滤，使滤液吸收于醋酸乙酯/水中，并将水相以醋酸乙酯萃取。合并的有机相以水及饱和氯化钠溶液洗涤，以硫酸钠干燥，过滤及在真空中通过蒸发浓缩。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后，获得 120 毫克标题化合物，为无色泡沫物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.94d (J=9Hz, 2H, 芳基); 7.27d (J=9Hz, 2H, 芳基); 5.79s (1H, H-4); 4.49dbr(J=6Hz, 1H, H-11); 3.89s(3H, 甲氧基); 0.57s (3H, H-18)。

实施例 13

17 β -羟基-11 β -[4-(1-羟乙基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

13a)3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5-羟基-11 β -[4-[1-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]乙基]苯基]-5 α -雌-9-烯-17-酮

类似 8a)中所述的方法，自 1.6 克 3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-5,10-环氧基-5 α ,10 α -雌-9(11)-烯-17-酮，在 40 毫升无水四氢呋喃中，7.4 克 2-[1-(4-溴苯基)乙氧基]四氢-2H-吡喃（关于其制法，参阅药物研究 (Arzneim. Forsch.) 25, 1495-1501(1975)），在 40 毫升无水四氢呋喃中，1.3 克镁碎片，在 2 毫升无水四氢呋喃中，及 1.3 克氯化铜 (I)，并于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后，获得 2.06 克标题化合物，为在缩醛与苄基位置上的非对映异构体混合物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.28d (J=9Hz, 2H, 芳基); 7.18d (J=9Hz, 2H, 芳基); 4.90-4.72m (2H, 缩醛与苄基醚); 4.44s (1H, 5-OH); 4.30dbr(J=6.5Hz, 1H, H-11); 1.45/1.42d(J=6Hz, 3H, 甲基); 1.05s(3H, 3-缩酮); 0.87s (3H, 3-缩酮); 0.46s(3H, H-18)。

13b)3,3-[2,2-二甲基-1,3-丙烷二基双(氧基)]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)-

11 β -[4-[1-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]乙基]苯基]-5 α -雌-9-烯-5,17 β -二醇

类似实施例 1c), 使 1.45 克 13a) 中所述的化合物, 在 50 毫升无水甲苯中, 与试剂反应, 此试剂系制自 4.9 克 1-碘-1,1,2,2,2-五氟乙烷, 与 11.7 毫升 1.5 摩尔浓度甲基锂-溴化锂复合物在乙醚中的溶液。于硅胶上以己烷/醋酸乙酯的混合物柱层析后, 获得 1.22 克标题化合物, 为在缩醛与苄基位置上的非对映异构体混合物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.28d (J =9Hz, 2H, 芳基); 7.18d (J =9Hz, 2H, 芳基); 4.90-4.74m (2H, 缩醛与苄基醚); 4.42s (1H, 5-OH); 4.31dbr(J =6.5Hz, 1H, H-11); 1.46/1.42d(J =6Hz, 3H, 甲基); 1.05s(3H, 3-缩酮); 0.87s (3H, 3-缩酮); 0.51s(3H, H-18).

13c)17 β -羟基-11 β -[4-(1-羟乙基)苯基]-17 α -(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

类似 3b) 中所述的方法, 使 1.22 克 13b) 中所述的化合物, 在 18 毫升甲醇中, 与 778 微升半浓硫酸水溶液反应成 693 毫克标题化合物, 为无色泡沫物。获得在苯甲醇(Benzylcarbinol)上的差向立体异构体混合物。

^1H -NMR(CDCl_3): δ =7.28d (J =9Hz, 2H, 芳基); 7.15d (J =9Hz, 2H, 芳基); 5.79s (1H, H-4); 4.88qbr(J =6Hz, 1H, 苄基); 4.45dbr(J =6Hz, 1H, H-11); 1.49d(J =6Hz, 3H, 甲基); 0.60s(3H, H-18).