

發明專利說明書

200407331

(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：92115863

※申請日期：92.6.11

※IPC 分類：C07J1/00, A61K31/565

A61P 5/30

壹、發明名稱：(中文/英文)

作為有效選擇性雌激素之經取代之雌三烯

9-ALPHA-SUBSTITUTED ESTRADIENES AS SELECTIVELY
ACTIVE ESTROGENS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商先靈公司

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)

1. 安德列斯 波莎曼拉

ANDREAS BROSAMLE

2. 席莫納 庫利拉

SIMONE KURILLA

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-13342 BERLIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國

GERMANY

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1.戴科 柯斯夢德

DIRK KOSEMUND

2.格德 穆勒

GERD MULLER

3.亞歷山卓 希利屈

ALEXANDER HILLISCH

4.卡爾-海林屈 福林斯梅爾

KARL-HEINRICH FRITZEMEIER

5.彼得 穆漢

PETER MUHN

住居所地址：(中文/英文)

1.德國艾佛特市悠蘭貝特街 51 號

ULAN-BATOR-STR. 51, D-99091 ERFURT, GERMANY

2.德國珍納市梅戴爾街 132 號

MAGDELSTIEG 132, D-07745 JENA, GERMANY

3.德國珍納市赫德街 28 號

HERDERSTR. 28, D-07743 JENA, GERMANY

4.德國柏林市雷班街 5A 號

RABENSTR. 5A, D-15503 BERLIN, GERMANY

5.德國柏林市馬克葛蘭芬街 61 號

MARKGRAFENSTR. 61, D-13465 BERLIN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1.2.4.5.德國 GERMANY

3.奧地利 AUSTRIA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.德國； 2002 年 06 月 11 日； 10226326.4

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.德國； 2002 年 06 月 11 日； 10226326.4

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2. —

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為有效醫藥成份之新穎化合物，其對大鼠前列腺之雌激素受體製備物比對大鼠子宮之雌激素受體製備物，具有較高的活體外親和性，且在活體內對卵巢比子宮有較優先作用、該化合物之製造、該化合物之治療用途及包含該新穎化合物之醫藥劑型。

這些化學化合物為新穎的、類固醇、組織選擇性之雌激素。

【先前技術】

雌激素在治療荷爾蒙缺乏引起之症狀如潮熱、雌激素標的器官之萎縮與失禁之效果，與成功的使用雌激素治療預防停經前後婦女之骨質流失，已有完整文獻記載且為一般所接受(Grady等人1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037)。停經後之婦女或因某些其他原因引起卵巢機能障礙之婦女，以雌激素替代治療比沒有以雌激素治療之婦女可降低心血管疾病危險性，亦有完整文獻記載(Grady等人，前述引文中)。

在習知之雌激素或荷爾蒙替代治療中(=HRT)，天然雌激素如雌二醇，與由馬尿組成之複合雌性素可單獨或與助孕素合併使用。亦可以酯化作用所得到之衍生物如17 β -戊酸雌二醇，代替天然雌激素。

因為用於子宮內膜之雌激素的刺激作用，增加罹患子宮內膜癌之危險性(Harlap, S. 1992, Am J Obstet Gynecol 166:

1986-1992)，雌激素/助孕素組合製備物較佳係用於荷爾蒙替代治療。在雌激素/助孕素組合物中助孕素之組份可避免子宮內膜肥大，但不欲的周期內行經出血之發生亦和包含助孕素之結合物有關。

選擇性雌激素為一種新近之雌激素/助孕素組合製備物之替代物。至目前為止，由於其促抗子宮(antiuterotropic)(即抗雌激素)部分作用，選擇性雌激素已被定義為在腦、骨頭與血管系統具有類雌激素效應之化合物，但它們對子宮內膜並無增生作用。

一種部分合乎選擇性雌激素所欲型式之物質係稱為「選擇性雌激素受體調節物」(Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539)。在本案例中，這些為雌激素受體亞型「ER α 」之部分激動劑。然而，該物質型式對於急性停經後症狀如潮熱是無效的。SERM之一實例，為最近所引介為骨質疏鬆症指標之雷諾昔酚(raloxifene)。

治療婦女經常因手術、醫藥或其他方式引起卵巢機能障礙等所造成之生殖疾病，利用新穎之選擇性雌激素亦開始成為一種新穎可能性之治療。試管內受精治療為建立超過20年之方法。許多以外源性促性腺激素治療卵巢引起之不孕之方法已為吾人所知。藉由施用促性腺成熟激素如FSH(FSH=促濾泡成熟激素)可產生卵巢的刺激而使健康的濾泡成熟變成可能。

濾泡為卵巢之功能單位且有兩種目的：它容納卵母細胞

且給予後者生長與成熟的可能性。濾泡發生包含卵巢濾泡從始基階段至持續增大代表排卵之前之最後階段之竇濾泡之發育。只有一個發育最佳之竇濾泡可利用排卵釋放一個成熟之卵母細胞。

具有卵巢引起之不孕(PCOS=多囊性卵巢症候群)之病患患有濾泡成熟擾亂，其與荷爾蒙及排卵擾亂和不當成熟之卵母細胞有關。初級與次級濾泡之數目在此比在正常卵巢約高兩倍(Hughesden等人，Obstet. Gynecol. Survey 37, 1982, pp. 59-77)。

有資料指出濾泡發生(與最初的竇濾泡發育有關)之早期發展階段與促性腺激素不相關。

已知的旁分泌及自體作用因子對早期濾泡發生的影響多大，並無清楚解釋(Elvin等人，Mol. Cell Endocrinol. 13, 1999, pp. 1035-1048；McNatty等人，J. Reprod. Fertil. Suppl. 54, 1999, pp. 3-16)。

如FSH之促性腺激素在濾泡的成熟中(即早期之竇濾泡至可進行排卵之成熟濾泡之發展)，主要是參與濾泡發生之最後發育階段。

在活體內與活體外，不孕較佳以促性腺激素(FSH與抗雌激素)處理(White等人，J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 1996, pp. 3821-3824)。在活體外受孕處理係將卵母細胞從排卵前竇濾泡移除使其能夠在試管內成熟至可受精之卵母細胞。在受精與前胚胎發育後，將1至3個胚胎植入婦女的子宮。

在許多方面，使用外源性之促性腺激素治療伴隨著許多

危險性與副作用。最大的危險在於卵巢的過度刺激，在嚴重的案例中可為有嚴重的生命危險(OHSS=卵巢過度刺激症候群)。其他的副作用為夫婦必須付出試管受精治療的高成本。負面的副作用如體重增加、氣脹、噁心、嘔吐與一種迄今未知之發展癌症之長期性危險係歸因於促性腺激素的治療。

避免上述所提及之缺點與危險性之可能的方法為確保活體內濾泡生長之成熟與刺激，在卵巢引起之不孕的案例中，係在外源性促性腺激素治療開始之前，以合適的活性成分治療。

雌激素受體Beta (ER β)

最近發現雌激素受體 β (ER β)為雌激素受體之第二種亞型(Kuiper等人(1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392:49-53; Tremblay等人(1997), Molecular Endocrinology 11: 353- 365)。ER β 之表現型式不同於ER α (Kuiper等人(1996), Endocrinology 138: 863-870)。在大鼠前列腺中ER β 因而比ER α 佔優勢，而在大鼠子宮中ER α 比ER β 佔優勢。發現ER β 與mRNA之最高濃度在卵巢中(Couse等人, Endocrinology 138, 1997, pp. 4612-4613)。

其他具有較高的ER β 表現之器官系統包含骨骼(Onoe, Y. 等人, 1997, Endocrinology 138: 4509-4512)，血管系統(Register, T. C., Adams, M. R. 1998, J. Steroid Molec Biol 64: 187-191)，泌尿生殖道(Kuiper, G.J.M. 等人 1997,

Endocrinology 138: 863-870)，腸胃道 (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483)，與睪丸 (Mosselmann, S.等人 1996, FEBS Lett 392 49-53) 包括精細胞 (Shugrue等人 1998, Steroids 63: 498-504)。此組織分布暗示雌激素經由ER β 調節器官功能。ER β 在該方面是具功能的事實亦顯示於ER α -(ERKO)或ER β -(β ERKO)基因剔除的小鼠研究中：卵巢切除在ERKO小鼠所產生的骨質流失，可用雌激素取代物將其消除 (Kimbrow等人1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans)。在雌ERKO小鼠之血管中的雌二醇亦抑制了血管中層與平滑肌細胞之增生 (Iafrati, M.D.等人1997, Nature Medicine 3: 545-548)。這些雌二醇之保護作用可能經由ER β 在ERKO小鼠中進行。

ER α 與ER β 具有不同功能作用的事實在 α ERKO與 β ERKO小鼠成功生產後確認。ER α 因此在成人子宮、乳腺組織、促性腺激素活性之負向調節扮演重要的角色，而ER β 主要與卵巢生理的程序有關，尤其是濾泡發生與排卵的過程 (Couse等人, Endocrine Reviews 20, 1999, pp. 358-417)。

觀察 β ERKO小鼠指出了ER β 在前列腺與膀胱之功能：在較老的雄小鼠案例中，發生了前列腺與膀胱增生的症狀 (Krege, J.H.等人1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682)。此外，雌ERKO小鼠 (Lubahn, D.B.等人1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) 與雄ERKO小鼠 (Hess, R.A.等人1997, Nature 390: 509-512) 與雌 β ERKO小鼠 (Krege, J.H., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) 有生殖異常。結

果，與維持睪丸與卵巢功能及生育力有關之雌激素重要功能因而確認。

根據ER之兩種亞型之不同組織或器官分布，利用具亞型專一性之配體在特定標的器官上達成選擇性的雌激素作用是可能的。Kuiper等人描述在活體外結合測試中對ER β 比ER α 具有偏好之物質(Kuiper等人(1996), Endocrinology 138: 863-870)。之前並無顯示雌激素受體之亞型特異性配體之選擇性作用在活體內之雌激素敏感參數。

【發明內容】

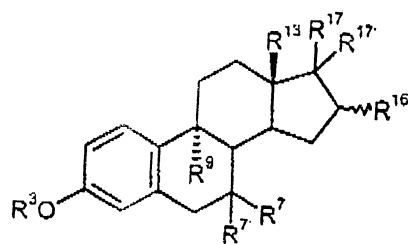
因此本發明之目標為製備與結合於大鼠前列腺與大鼠子宮之雌激素受體製備物有關之具有活體外分離之化合物。這些化合物對大鼠前列腺之雌激素受體製備物比大鼠子宮之雌激素受體製備物在活體外具有較高之親和性。

ER β 專一性化合物在卵巢產生活體內前受孕作用。同時，相較於子宮作用該化合物抑制了與卵巢作用有關之分離。相較於子宮刺激作用，根據本發明之化合物具有某種保護作用可對抗荷爾蒙缺乏所引起之骨質流失。

較廣義來說，可接受具有上述調配之醫藥型式之化合物之結構-作用關係，可從本發明中獲得。根據本發明之化合物可產生加強卵巢受孕能力，而同時在卵巢相關不孕的情況中，對子宮影響很小。

【實施方式】

根據本發明，上述之目標係藉由提供通式I之9 α -取代之雌-1,3,5(10)-三烯衍生物來達成，



(I)

其中基 R^3 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{16} 與 R^{17} 、 $R^{17'}$ ，彼此相互獨立，具有以下之意義：

R^3 代表一個氫原子或基 R^{18} ，其中

R^{18} 代表直鏈或支鏈，至高6個碳原子之飽和或不飽和烴基、三氟甲基、視需要經取代之芳基、雜芳基或芳烷基、醯基 COR^{19} ，其中 R^{19} 可視需要經取代、具有至多10個碳原子之直鏈或支鏈烴基，該碳原子為飽和或至多在三個位置為不飽和，及視需要為部份或完全鹵化，或

R^{18} 代表基 $R^{20}SO_2$ ，其中

R^{20} 是一種 $R^{21}R^{22}N$ 基，其中 R^{21} 與 R^{22} 彼此互相獨立，係代表一個氫原子、 C_1 - C_5 -烷基、 $C(O)R^{23}$ 基團，其中 R^{23} 視需要可經取代、具有至多10個碳原子之直鏈或支鏈烴基，該碳原子為飽和或至多在三個位置為不飽和，及視需要為部份或完全鹵化，視需經取代之 C_3 - C_7 -環烷基，視需要經取代之 C_4 - C_{15} -環烷基或視需要經取代之芳基、雜芳基或芳烷基，或，與氮原子

一起，具有4至6個碳原子之聚亞甲亞胺基或嗎福啉基，

R^7 與 $R^{7'}$ ，在各種情況下彼此互相獨立，為氫原子或鹵素原子，

R^9 為直鏈或支鏈烯基或具有2至6個碳原子之炔基，其視需要可部份或完全氟化，

R^{13} 為甲基或乙基

R^{16} 為羥基或 $R^{18}O-$ 、 $R^{20}SO_2-$ 或 $OC(O)R^{23}$ 基團，其中 R^{18} 、 R^{20} 與 R^{23} 在每種情況具有 R^3 中所述之意義，

R^{17} 與 $R^{17'}$ ，在每種情況彼此互相獨立，為一個氫原子或一個鹵素原子，

R^{16} 在每種情況下可在 α -或 β -位置。

根據本發明之變體，較佳為性腺三烯衍生物，其中 R^7 與 $R^{7'}$ 為氫原子， R^9 為乙烯基、乙炔基或丙-1-炔基， R^{16} 為羥基，且 R^{17} 與 $R^{17'}$ 在每種情況中為氫原子。

此外，下列鹵素取代物之組合物，較佳為氟，最好是在碳原子7與17上：7-單或7-二及 R^{17} 與 $R^{17'}$ ，在每種情況為氫原子，17-單或17-雙及 R^7 與 $R^{7'}$ ，在每種情況為氫原子及7-單/17-單，7-單/17-雙，7-雙/17-單，7-雙/17-雙。在單氟化合物中，較佳的是在 7α -位置或 17β -位置。

本發明之另一變異特別需要其中 R^{16} 係代表 $R^{18}O$ 或 $R^{20}SO_2-O$ 基團的化合物，且 R^{18} 與 R^{20} 在每種情況下具有 R^3 中所述之意義。

根據本發明較佳為下列化合物：

9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-高-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-高-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

3-甲氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇

9 α -烯丙基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇

18a-高-3-甲氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇

18a-高-9 α -烯丙基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇

9 α -(2',2'-二氟乙烯基)-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -(2',2'-二氟乙烯基)-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇

16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺磺酸

9 α -烯丙基-16 α -羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺磺酸

18a-高-16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺磺酸

18a-高-9 α -烯丙基-16 α -羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺磺酸

9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺磺酸

9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺磺酸

18a-同-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺基磺酸

18a-同-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺基磺酸

16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-乙酞基)-

胺磺酸

9 α -丙烯基-16 α -羥基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-乙醯基)-
胺磺酸

18a-同-16 α -羥基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-
乙醯基)-胺磺酸

18a-同-9 α -烯丙基-16 α -羥基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-
乙醯基)-胺磺酸

9 α -(丙-(Z)-烯基)-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -(正-丙基)-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -乙炔基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇-二乙酸

18a-同-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇-二乙酸

16 α -戊醯氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇

16 α -乙醯氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇

18a-同-16 α -乙醯氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇

7 α -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

7 α -氟-9 α -丙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

17 β -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-同-7 α -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-同-7 α -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-同-17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-同-17 β -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

本發明之其他可能組態將出現於次申請專利範圍中。

烴基 R^{18} 為，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基。

在每種情況中通式 I 之化合物中之烷氧基可包含 1 至 6 個碳原子，較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基與第三丁氧基。

C_1 - C_5 -烷基 R^{21} 與 R^{22} 之代表為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基與新戊基。

具有 1 至最多 10 個碳原子之直鏈或支鏈烴基 R^{23} 之代表，為例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、庚基、己基與癸基；較佳為甲基、乙基、丙基與異丙基。

作為 C_3 - C_7 環烷基的有環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

C_4 - C_{15} -環烷基烷基在環烷基部分具有 3 至 7 個碳原子；典型之代表為上述之環烷基。烷基部分至多有 8 個碳原子。

C_4 - C_{15} -環烷基烷基之例子有環丙基甲基、環丙基乙基、環戊基甲基、環戊基丙基等等。

就本發明，芳基為苯基、1-或2-萘基；較佳為苯基。

芳基通常亦包含雜芳基。雜芳基之實例有 2-、3-或 4-吡啶基，2-、或 3-呋喃基，2-或 3-噻吩基，2-或 3-吡咯基，2-、4-或 5-咪唑基，吡嗪基，2-、4-或 5-嘧啶基或 3-或 4-噻嗪基。

可代表芳基或雜芳基之取代基，例如有甲基、乙基、三氟甲基、五氟乙基、三氟甲基硫基、甲氧基、乙氧基、硝基、氰基、鹵素(氟、氯、溴、碘)、羥基、胺基、單(C_{1-8}

烷基)或雙(C_{1-8} 烷基)胺基，其中兩個烷基可相同或不相同，二(芳烷基)胺基，其中兩個芳烷基可相同或不相同，羧基、羧基烷氧基、 C_1-C_{20} -鹽基或 C_1-C_{20} -鹽氧基。

芳烷基為在環中包含至多14個較佳的為6至10個碳原子，且在烷基鏈中包含1至8個較佳為1至4個碳原子之基。因此，例如苄基、苯基乙基、萘基甲基、萘基乙基、呋喃基甲基、噻吩基乙基與吡啶丙基皆適合作為芳烷基。

烷基或烴基可部分或完全被1-5個鹵素原子、羥基或 C_1-C_4 烷氧基取代。

乙烯基或烯丙基基本上為 C_2-C_6 -烯基。

C_2-C_6 -炔基較佳的為乙炔基或丙-1-炔基。

C_{1-10} -鹽基代表如乙鹽基、丙鹽基、丁鹽基、戊鹽基、異戊鹽基、三甲基乙鹽基、己鹽基、辛基、壬基或癸鹽基。

在碳原子3與16上之一或兩個羥基可用脂肪系直鏈或支鏈，飽和或不飽和的 C_1-C_{14} -單或多羧酸，或芳香系羧酸酯化。

適合作為酯化之該類羧酸為，例如：

單羧酸：甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、異丁酸、戊酸、異戊酸、第三戊酸、月桂酸、肉荳蔻酸、丙烯酸、丙酸、甲基丙烯酸、巴豆酸、異巴豆酸、油酸與反油酸。

較佳的係以乙酸、戊酸或第三戊酸酯化。

二羧酸：草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、己二烯二酸、檸檬酸與甲基延胡索酸。

芳香系羧酸：苯甲酸、太酸、異太酸、對苯二酸、奈甲酸、鄰、間、對甲苯甲酸、hydratropic acid、 α -苯基丙烯酸、肉桂酸、菸鹼酸、與異菸酸。

較佳係以苯甲酸酯化。

與未酯化之活性成分相較，以根據本發明之 9α -取代雌三烯之酯類作為前驅藥，其在投藥方法、作用型式、作用效力與持久性上具有較有利的條件。

尤其是根據本發明之 9α 經取代之雌三烯之胺磺酸具有藥物動力學與藥效動力學之優點。相關之效用已描述於其他類固醇-胺磺酸中 (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395-403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575-589 (1998))。

在本專利申請案中，描述以 9α 經取代之雌-1,3,5(10)-三烯為架構之類固醇，作為選擇性雌激素用於治療雌激素受體 β 媒介之疾病與症狀，其中該選擇性雌激素具有與大鼠前列腺及大鼠子宮之雌激素受體製備物結合有關之活體外解離，且在活體內，相較於子宮作用，其具有較佳的與卵巢作用有關之分離。此外，這些化合物具有某些保護作用可對抗荷爾蒙缺乏所引起之骨質流失。

已發現，根據通式I之 9α 經取代之雌-1,3,5(10)-三烯系適合作為選擇性雌激素，用於治療特徵為在對應之標的組織或標的器官雌激素受體 β 比雌激素受體 α 的含量較高之各種症狀況與疾病。

本發明亦關於包含至少一種通式I之化合物之醫藥製備物(或具有其有機酸與無機酸之生理上可相容之加成鹽)及

使用該通式I之化合物製造醫藥藥劑，尤其是以下所述。

本處所描述之新穎的選擇性雌激素可作為在醫藥製備物中之個別組份或尤其是與助孕素結合使用。特較佳的係將選擇性雌激素與有效的周邊選擇性，即不通過血腦障壁之ER α 選擇性抗雌激素，及與選擇性雌激素受體調節物(SERM)組合。根據本發明之ER β -選擇性化合物特別地可用於醫藥藥劑之製造，作為治療生殖疾病、預防與治療前列腺增生、預防與治療女性與男性因荷爾蒙缺乏所引起之情緒不穩，及用於男性與女性之荷爾蒙替代治療(HRT)。

包含雌激素與純的抗雌激素之治療產品可同時、連續或分開用於更年期前後症狀之選擇性雌激素已描述於EP-A 0 346 014。

因為其在子宮的作用相較在卵巢作用的解離，該物質與包含該物質之醫藥藥劑特別適合治療因手術、醫藥或其他原因所造成卵巢的功能障礙，如女性不孕，藉由本身刺激濾泡發生來加強受孕之治療，以支持與活體內治療有關之活體外受精治療(IVF)治療與治療在晚年之卵巢引起異常(晚年受孕)和治療荷爾蒙缺乏引起之症狀。

最後，通式I之化合物可與選擇性雌激素受體調節物(SERM)或雷諾昔酚併用，特定來說特別是用於荷爾蒙替代治療(HRT)與婦科疾病的治療。

通式I化合物之給藥量範圍有不同變化且可涵蓋任何有效量。根據欲治療之症狀與給藥的型式，給藥之化合物的量可為每天0.01 $\mu\text{g/kg}$ -100 mg/kg 體重，較佳的為每天0.04

$\mu\text{g/kg}$ - 1 mg/kg 體重。

以人類而言，這相當每天 $0.8\text{ }\mu\text{g}$ 至 8 g ，較佳為 $3.2\text{ }\mu\text{g}$ 至 80 mg 之劑量。

根據本發明，一劑量單位包含 $1.6\text{ }\mu\text{g}$ 至 2000 mg 之一或多種之通式I化合物。

根據本發明之化合物與酸加成物適合製造醫藥組合物與製備物。該醫藥組合物或醫藥藥劑包含一或多種根據本發明之化合物或其酸加成物作為其活性成分，視需要可混合其他藥理上或醫藥上活性物質。該醫藥藥劑之製造以一種已知方法進行，其亦可使用已知及常用之醫藥佐劑和其他常用之媒劑與稀釋劑。

該等媒劑與佐劑，例如，於下列參考文獻中建議指出適用於醫藥、化妝品與相關領域之佐劑：Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie [Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry], Volume 4 (1953), 頁 1 至 39；Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 52 (1963), page 918 ff., 由 Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Adjuvants for Pharmaceutics and Related fields]所發行；Pharm. Ind., Issue 2, 1961, p. 72 and ff.：Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Dictionary of Adjuvants for Pharmaceutics, Cosmetics and Related Fields], Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971。

該等化合物可經口或非經腸給藥，例如腹腔內、肌肉內、

皮下、經表皮給藥。該等化合物亦可植入組織。

適合的經口給藥為，膠囊、藥丸、錠劑、加衣錠劑等等。除了活性成份外，該單位劑量可包含醫藥上相容之媒劑，例如澱粉、蔗糖、山梨糖醇、明膠、潤滑劑、矽酸、滑石等等。

對於非經腸給藥，活性成份可溶解或懸浮於生理上相容之稀釋劑中。稀釋劑，常使用的為有添加或無添加增溶劑、表面張力劑、懸浮劑或乳化劑之油品。使用之油品的例子有橄欖油、花生油、棉花籽油、大豆油、蓖麻油與芝麻油。

該等化合物亦可調配成可能使活性成分延遲釋放，以補給注射或植入製備物之形式使用。

作為惰性材料之植入物可包含例如可生物分解聚合物，或合成矽酮，如矽氧橡膠。此外，經表皮給藥，則可加入活性成分，例如貼布。

製造包含通式I之活性化合物之局部性給藥陰道內系統(如陰道環)或子宮內系統(如子宮托、蟠管、IUDs、Mirena^(R))，各種聚合物為合適的，例如，矽酮聚合物、乙烯乙酸乙烯酯、聚乙烯或聚丙烯。

為使活性成份有較佳的生物可獲性，該化合物亦可調配成環狀糊精晶籠化合物。為此目的，該化合物與 α -、 β -、 γ -環狀糊精或 γ -環狀糊精之衍生物(PCT/EP95/02656)反應。

根據本發明，通式I之化合物亦可以微脂體封入膠囊中。

方法

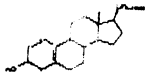
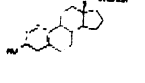
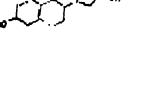
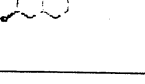
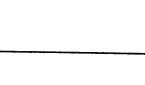
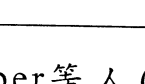
雌激素受體結合研究：

使用³H-雌二醇作為對大鼠前列腺與大鼠子宮之雌激素受體製備物之配位體，在競爭性實驗中測試新穎之選擇性雌激素之結合親和性。前列腺細胞質之製備與使用前列腺細胞質之雌激素受體測試如Testas等人(1981)所描述進行。(Testas, J.等人，1981, *Endocrinology* 109: 1287-1289)

大鼠子宮細胞質之製備與使用含有ER(雌激素受體)之細胞質之受體測試基本上如Stack與Gorski，1985所述實行(Stack, Gorski 1985, *Endocrinology* 117, 2024-2032)及如Fuhrmann等人(1995)所述之一些修改方法(Fuhrmann, U等人 1995, *Contraception* 51: 45-52)。

本文所描述之物質對大鼠前列腺之雌激素受體比對大鼠子宮之雌激素受體具有較高的結合親和性。在此情況中，假定ER β 在大鼠前列腺比ER α 佔優勢，ER α 在大鼠子宮比ER β 佔優勢。表1顯示結合至前列腺與子宮之受體之比值在定性上與相對結合親和性(RBA)對人類ER β 及大鼠ER α 之商一致(根據Kuiper等人(1996), *Endocrinology* 138: 863-870)(表1)。

表 1

雌激素	結構	hER α RBA	hER β RBA	ER β / ER α	大鼠子宮 ER(RBA)	大鼠前列腺 ER (RBA)	前列腺 ER/子 宮ER
雌二醇		100	100	1	100	100	1
雌酮		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α -雌二醇		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
雌三醇		14	21	1.5	4	20	5
5-雄烯二醇		6	17	3	0.1	5	50
染料因		5	36	7	0.1	10	100
7',6-香豆基 -3',4',3,2-香豆酮		94	185	2	1.3	24	18

引用來自：Kuiper等人(1996), Endocrinology 138: 863-870

表2顯示根據本發明之化合物9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三
烯-3,16 α -二醇(化合物1)之試驗結果。

表 2

化合物	RBA 大鼠子宮	RBA 大鼠前列腺
9 α -乙烯基-雌 -1,3,5(10)- 3,16 α -二醇	1.2	100

根據本發明之化合物I顯示對大鼠前列腺之雌激素受體比對大鼠子宮之雌激素受體具有較高之結合親和性。

此外，前列腺-ER對子宮-ER測試系統之預測以活體內研究之組織選擇性確認。關於卵巢與子宮之作用及腦垂腺的作用，偏好前列腺-ER之物質在活體內解離較佳為偏向在卵巢的作用。

卵巢/子宮與腦垂腺作用之解離研究

在成年雌大鼠(體重220-250g)上進行關於在子宮生長與排卵(影響腦垂腺荷爾蒙之分泌之不直接之效應)之作用之研究。此物質於連續四天皮下給藥四次。第一次給藥於交尾後期進行。最後一次給藥之後一天進行屍體解剖。測量在管中(在排卵的效應)卵子的數目與子宮的重量。

當雌二醇產生劑量相關之排卵抑制與子宮重量的增加且ED₅₀為0.004 mg/kg體重，達到一次劑量0.4 mg/kg體重之根據本發明之物質1，在排卵與子宮重量並無產生任何效應。卵巢研究：

此物質於腦下垂體切除之年輕大鼠進行活體測試。檢查此物質是否刺激卵巢中之濾泡增生(成熟)。卵巢重量為測量

參數。

切除年輕雌大鼠(40 g體重)之腦下垂體。這天定義為0天。從第1天至第4天，動物以雌二醇、根據本發明之化合物1、或使用媒劑(蓖麻油/苯甲酸苄酯)(每天給藥1次)皮下處理。最後一次給藥24小時之後，犧牲動物。測量卵巢之重量。

於4天中皮下給藥0.5 mg/動物/天之化合物1在卵巢重量產生如劑量0.1 mg/動物/天之雌二醇之增加。媒劑沒有產生任何作用。

與子宮作用和腦垂腺作用比較，根據本發明之物質1因此在卵巢作用顯示一清楚之不相關，且因其濾泡刺激之作用，非常適合較佳之症狀，女性不孕之治療。

製造根據本發明之化合物

為製造根據本發明之通式I之化合物，基本上使用大體上可應用之兩種合成策略。

在一方面，可使用特別是雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 ξ -二醇之3,16-保護衍生物，視需要及游離醇，以修飾類固醇骨架之個別的位置。

另一方面，可從大數量之已知方法[典型之合成方法，參照J. Chem. Soc. Perk 1, 1973, 2095之C(9); Steroids 54, 1989, 71之C(7)] 獲得之對應之修飾雌激素類似物，藉氧之官能性(Z. Chem. 1970, 221)從C(17)至C(16)之轉位，包含有彈性的接近根據本發明之化合物。

對於3-甲基乙醚之案例，在酮轉變成磺醯棕後，在最簡

單之案例中在分解反應中與苯基磺醯噁吡反應，形成C(16)-C(17)烯(Z. Chem. 1970, 10, 221 ff; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973 ff)，其中次溴酸鹽(hypobromide)以定向-/立體-控制方式儲存。還原性去鹵素與去除C(3)之保護基產生可根據已知方法轉變成16 α -差向異構物之16 β -醇。

另一在碳原子16引入羥基之變異為以立體準確硼烷在16(17)-雙鍵之硼氫化作用。已知此反應造成16氧化產物(Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8)。於是，雌-1,3,5(10),16-四烯和例如，9-硼二環[3.3.1]壬烷(9-borabicyclo[3.3.1]nonane)之反應在和鹼性過氧化氫氧化後，產生16 α -羥基雌三烯。至較低的程度，差向異構物16 β -羥基類固醇在這反應中形成。在切開3-甲氧基後，獲得雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇。於碳原子16利用構型的轉化，例如利用Mitsunobo反應(合成1980, 1)，接著獲得16 β -羥基雌三烯。

對於C(16)-C(17)烯中間產物階段之進一步製造可能性，亦參照DE 199 06 159 A1。

在有機化合物中氟取代基之引介為使用氟胺基試劑，例如Yarovenko-Raksha試劑(Chem. Listy 1972, 66, 189; Org. React. 1974, 21, 158)，或三氟二乙基胺基硫(DAST)(J. Fluorine Chem. 1987, 35, 663)，經由羥基之親核性取代反應進行。藉羰基化合物與DAST反應產生雙取代二氟化合物(J. Chem. Res. (M) 1979, p. 4728 ff; J. Chem. Res. (S) 1979, 388; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 65)。

接近根據本發明之9 α -烯基或9 α -炔基取代之雌-1,3,5(10)-

三烯-3,16 α -二醇首先從在3-和16-位置有保護之3,16-二羥基-雌-1,3,5(10)-三烯進行。利用在過氯酸鋰的存在下與氰化三甲基甲矽烷(trimethyl silyl cyanide)反應，進行9 α -氰基化(Synlett, 1992, 821-2)之位向-與立體選擇性之引入。在保護基切除後，9 α -氰基化合物首先還原成9 α -甲鹽基化合物，然後利用威悌反應轉變成9 α -烯基或9 α -炔基取代之化合物。

根據本發明之雌三烯胺磺酸係以本項技藝中所知之方式，在鹼之存在下從對應之羥基類固醇和氯化胺磺鹽(sulfamoyl chlorides)酯化開始 [Z. Chem., 15, 270-272 (1975) Steroids 61, 710-717(1996)]。

後續之胺磺酸基之鹽化產生根據本發明之(N-鹽基)胺磺酸鹽。對於(N-鹽基)胺磺酸鹽，已偵測到藥物動力學之優點(比較DE 195 40 233 A1)。

根據仍未酯化之羥基的部分保護，以N-取代及N-不取代氯化胺基磺鹽進行多羥基化之類固醇擇向酯化。矽烷醚已成為具有適合此目的之選擇性反應性之保護基，因為這些矽烷醚在胺基磺酸形成的條件之下是穩定的，且當矽烷醚再度切開以再生仍包含於分子中之(殘餘)羥基時，胺基磺酸基維持完整(Steroids 61, 710-717 (1996))。

以分子中額外的羥基製造根據本發明之胺基磺酸鹽亦為可能的，因為起始材料為合適之羥基-類固醇酮。首先，依據目標，存在的一或多種羥基使其胺基磺鹽化。之後，胺基磺酸基視情況可用所欲之氯化鹽，在鹼存在下轉變成考慮中的(N-鹽基)胺基磺酸鹽。現存的氧代胺基磺酸鹽或氧代

-(N-醯基)胺基磺酸鹽利用還原轉變成對應之羥基胺基磺酸鹽或羥基-(N-醯基)胺基磺酸鹽 (Steroids, 61, 710-717 (1996))。硼氫化鈉及硼烷-硫化二甲基錯合物認為是合適之還原劑。

使用下列實例以更詳盡的解釋本發明。

類似9 α -乙烯基化之分解，可使用和實例所描述之試劑同系列之試劑而得到其他通式I之化合物。

游離羥基之醚化及/或酯化係根據熟習此項技藝者常用之方法進行。

實例

9 α -乙烯雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

階段1

9 α -氰基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -基-乙酸

在80 ml二氯甲烷中之2.21 g(9.73 mmol) 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4對昆滴滴加入由2.13 g(6.49 mmol)之3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -基-乙酸、2.07 ml(16.54 mmol)之氰化三甲基矽烷、及在100 ml之二氯甲烷中之0.14 g之過氯酸鋰所組成之懸浮液且攪拌。反應混合物為綠色。於室溫1小時之反應時間後，混合物以碳酸氫鈉溶液混合。分開之有機相以水清洗且於真空中蒸發濃縮。產物混合物以矽膠色層分析(環己烷/乙酸乙酯，6/1)。獲得0.44 g(21%)之9 α -氰基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -基-乙酸。

階段2

9 α -氰基-3-羥基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -基-乙酸

7.51 g(50.1 mmol)之碘化鈉及8.87 ml(70.14 mmol)三甲基氯矽烷加入在30 ml氯甲烷中，由0.59 g(1.67 mmol)9 α -氰基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -基-乙酸所組成之溶液，且於氫氣下攪拌。約3小時在60-70℃後，反應完成。反應溶液加入亞硫酸氫鈉溶液且以乙酸乙酯萃取。有機相以水清洗幾次，於硫酸鎂乾燥，於真空中蒸發濃縮至乾燥狀態。

粗產物以矽膠色層分析(環己烷/乙酸乙酯, 4/1)。獲得0.43 g(76%)之產物。

階段3

3,16 α -二羥基雌-1,3,5(10)-三烯-9-甲腈(carbonitrile)

於室溫中，0.43 g(1.27 mmol)之9 α -氰基-3-羥基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -基-乙酸和在40 ml之甲醇(1%水)中1.0 g (7.24 mmol)之碳酸鉀攪拌2小時。之後，甲醇在真空中蒸餾，且有機殘餘物於二氯甲烷溶解。有機相以水清洗且蒸發濃縮。獲得3.5 g(93%)之9 α -氰基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇。

階段4

3,16 α -二羥基雌-1,3,5(10)-三烯-9-甲醛(carbaldehyde)

由100 mg(0.34 mmol) 3,16 α -二羥基雌-1,3,5(10)-三烯-9 carbonitrile所組成，在40 ml甲苯中之懸浮液降溫至-20℃且攪拌。在加入0.9 ml(1.35 mmol)之氫化二異丁基鋁後，反應在約10分鐘後混合碳酸氫鈉溶液，以矽藻土過濾，助濾劑再以乙酸乙酯萃取。結合之有機層以水清洗。利用於真空中蒸發溶液濃縮，獲得84.6 mg之淡黃色泡沫。包含於混合

物之產物等於約理論值52%之產率，且無進一步色層分析之工作使用於下一階段。

階段5

9 α -乙烯雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

在惰氣大氣下，3.1 g(7.9 mmol)之碘化三苯基甲基鎂及在20 ml DMSO之0.24 g(8 mmol)氫化鈉(80%在石蠟油中)在超音波浴於約55°C引起反應。10分鐘後，80 mg(0.16 mmol，約60%)之3,16 α -二羥基雌-1,3,5(10)-三烯-9碳醛加入溶液中，且混合物允其在約55°C之超音波浴中反應60多分鐘。在加入水後，混合物以乙酸乙酯萃取。集合之有機相以水清洗，且有機相於真空中蒸發濃縮。

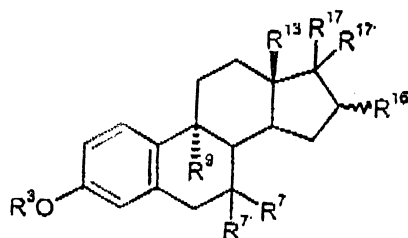
粗產物以矽膠管柱色層分析純化(環己烷/乙酸乙酯，2/1)，接著以氯仿再結晶。產率：24 mg(50%)，熔點88-95°C。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9.00(s, 3-OH); 6.98(d, J=8.6 Hz, H-1); 6.49(dd, J=8.6/2.7 Hz, H-2); 6.41(d, J=2.7 Hz, H-4); 6.25(dd, J=17.2/10.5 Hz, -CH=CH₂); 5.00(dd, 10.5/1.9 Hz, -CH=CH₂); 4.47(d, 4.69 Hz, 16 α -OH); 4.45(dd, 17.2/1.9 Hz, -CH=CH₂); 4.24(m, 16 β -H); 2.68(m, H-6); 0.69(s, H-18)

在階段5，使用溴化丙烯三苯鎂代替碘化三苯甲基鎂，根據通式I其他化合物如9 α -丙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇為可接近的。

伍、中文發明摘要：

本發明描述通式I之新穎9 α -經取代之雌三烯，



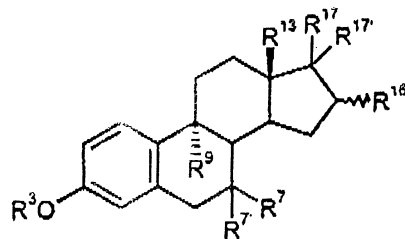
(I)

其中R³、R⁷、R^{7'}、R¹³、R¹⁶與R¹⁷和R^{17'}具有說明書所述之意義，且R⁹係代表直鏈或支鏈，視情況為帶有2至6個碳原子之部分或完全鹵化烯基、乙炔基或丙-1-炔基、作為有效醫藥成份，其對大鼠前列腺之雌激素受體製備物比對大鼠子宮之雌激素受體製備物，具有較高的活體外親和性，且在活體內對卵巢比子宮有較優先作用、該雌三烯之製造、該雌三烯之治療用途及包含該新穎化合物之醫藥劑型。

本發明亦描述該等化合物作為治療雌激素缺乏所引起之疾病及症狀之用途。

陸、英文發明摘要：

This invention describes the new 9 α -substituted estratrienes of general formula I



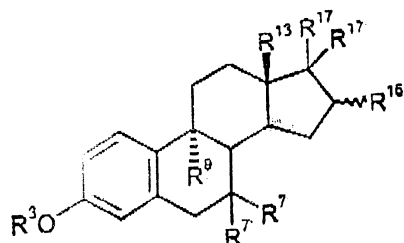
(I)

in which R³, R⁷, R⁷, R¹³, R¹⁶ as well as R¹⁷ and R¹⁷ have the meanings that are indicated in the description and R⁹ means a straight-chain or branched-chain, optionally partially or completely halogenated alkenyl radical with 2 to 6 carbon atoms, an ethinyl or prop-1-ynyl radical, as pharmaceutical active ingredients that exhibit in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations from rat prostates than to estrogen receptor preparations from rat uteri and in vivo preferably a preferential action on the ovary in comparison to the uterus, their production, their therapeutic use and pharmaceutical dispensing forms that contain the new compounds.

The invention also describes the use of these compounds for treating estrogen-deficiency-induced diseases and conditions.

拾、申請專利範圍：

1. 一種通式I之 9α -取代雌-1,3,5(10)-三烯衍生物，



(I)

其中 R^3 、 R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{16} 及 R^{17} 和 $R^{17'}$ 基彼此互相獨立，具有下列之意義：

R^3 代表一個氫原子或基 R^{18} ，其中

R^{18} 代表直鏈或支鏈，至多6個碳原子之飽和或不飽和烴基、三氟甲基、視需要經取代之芳基、雜芳基或芳烷基、鹽基 COR^{19} ，其中 R^{19} 可視需要經取代、具有至多10個碳原子之直鏈或支鏈烴基，該碳原子為飽和或至多在三個位置為不飽和，及視需要為部份或完全鹵化，或

R^{18} 代表 $R^{20}SO_2$ 基團，其中

R^{20} 是一種 $R^{21}R^{22}N$ 基，其中 R^{21} 與 R^{22} 彼此互相獨立，係代表一個氫原子、 C_1 - C_5 -烷基、 $C(O)R^{23}$ 基團，其中 R^{23} 視需要可經取代、具有至多10個碳原子之直鏈或支鏈烴基，該碳原子為飽和或至多在三個位置為不飽和，及視需要為部份或完全鹵化，視需經取代之 C_3 - C_7 -環烷

基，視需要經取代之C₄-C₁₅-環烷基烷基或視需要經取代之芳基、雜芳基或芳烷基，或，與氮原子一起，具有4至6個碳原子之聚亞甲亞胺基或嗎福啉基，

R⁷與R^{7'}，在各種情況下彼此互相獨立，為氫原子或鹵素原子，

R⁹為直鏈或支鏈烯基或具有2至6個碳原子之炔基，其視需要可部份或完全氟化，

R¹³為甲基或乙基

R¹⁶為羥基或R¹⁸O-、R²⁰SO₂-或OC(O)R²³基團，其中R¹⁸、R²⁰與R²³在每種情況具有R³中所述之意義，

R¹⁷與R^{17'}，在每種情況彼此互相獨立，為一個氫原子或一個鹵素原子。

2. 根據申請專利範圍第1項之通式I化合物，其中R³是一個氫原子。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之通式I化合物，其中R⁷是一個氫原子或一個α-位置之氟原子，R⁹是一個乙烯基、乙炔基或丙-1-炔基，R¹⁶是一個羥基，且R¹⁷是一個氫原子或一個α-位置之氟原子。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之通式I化合物，其中R¹⁶代表R¹⁸-O-基團或R¹⁹SO₂-O-，且R¹⁸和R¹⁹在每種情況具有R³中所述之意義。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之通式I雌三烯，命名為：
9α-乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16α-二醇

9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇
 18a-高-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇
 18a-高-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇 α
 3-甲氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇
 9 α -烯丙基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇
 18a-高-3-甲氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇
 18a-高-9 α -烯丙基-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇
 9 α -(2,2'-二氟乙烯)-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇
 9 α -(2,2'-二氟乙烯)-3-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯-16 α -醇
 16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺基磺酸
 9 α -丙烯基-16 α -羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺基磺酸
 18a-高-16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺基磺酸
 18a-高-9 α -烯丙基-16 α -羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-胺基磺酸
 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺基磺酸
 9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺基磺酸
 18a-高-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺基磺酸
 18a-高-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二基-二胺基磺酸
 16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-乙酞基)-胺基磺酸
 9 α -烯丙基-16 α -羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-乙酞基)-胺基磺酸

基)-胺基磺酸

18a-高-16 α -羟基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-乙酞基)-胺基磺酸

18a-高-9 α -烯丙基-16 α -羟基-雌-1,3,5(10)-三烯-3基-(N-乙酞基)-胺基磺酸

9 α -(丙-(Z)-烯基)-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -(正-丙基)-雌-1,3,5(10)-3,16 α -二醇

9 α -乙炔基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇-二乙酯

18a-高-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇-二乙酯

16 α -戊酞氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇

16 α -乙酞氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇

18a-同-16 α -乙酞氧基-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇

7 α -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

7 α -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

17 β -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-高-7 α -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-高-7 α -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-高-17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇

18a-高-17 β -氟-9 α -烯丙基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二

醇

6. 一種醫藥組合物，其包括至少一種根據申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，及一種醫藥上相容之媒劑。
7. 根據上述申請專利範圍第1至5項之通式I化合物之用途，係用於製造醫藥藥劑。
8. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於治療男性與性雌激素缺乏引起之疾病及症狀。
9. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於治療斷經前後與停經後之症狀。
10. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於活體外治療女性不孕。
11. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於活體內治療女性不孕。
12. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於治療因手術、醫藥或某些其他原因造成之卵巢功能障礙所引起之荷爾蒙缺乏症狀。
13. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於荷爾蒙替代治療(HRT)。
14. 根據申請專利範圍第13項之用途，係結合選擇性雌激素受體調節物(SERM)，如雷諾昔酚(raloxifene)。
15. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於預防及治療荷爾蒙缺乏所引起之骨質流失。
16. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於預防與治療骨質疏鬆。

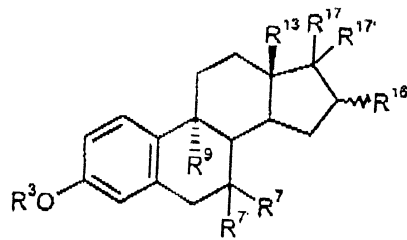
17. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於預防與治療心血管疾病。
18. 根據申請專利範圍第7項之用途，係用於預防與治療前列腺增生。
19. 根據申請專利範圍第18項之用途，係結合抗雌激素與選擇性雌激素受體調節物(SERM)，用於預防與治療前列腺增生。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)