(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102482317 B
(45)授权公告日 2014.09.17

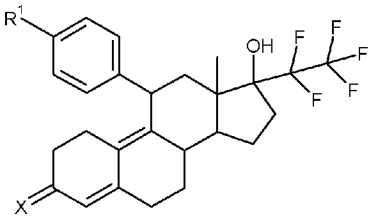
(21)申请号 201080032941.3
(22)申请日 2010.07.07
(30)优先权数据
102009034362.8 2009.07.20 DE
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.01.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2010/004149 2010.07.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/009531 DE 2011.01.27
(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆
(72)发明人 W·施韦德 U·克莱尔 C·莫勒 A·罗特盖里 W·博恩
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 张晓威
(51)Int.Cl.
C07J 31/00(2006.01)
C07J 41/00(2006.01)
A61K 31/567(2006.01)
A61P 5/36(2006.01)
(56)对比文件
CN 1324802 A,2001.12.05, 说明书第7-8页,第12页实施例3.
US 4609651 A,1986.09.02, 说明书第1页第1栏.
George A.Patani et al..Bioisosterism:A Rational Approach in Drug Design.《Chem. Rev.》.1996, 第96卷(第8期),3147-3176.
审查员 原悦

权利要求书3页 说明书29页

(54)发明名称

17-羟基-17-五氟乙基-雌-4,9(10)-二烯-11-芳基衍生物、其制备方法及其用于治疗疾病的用途

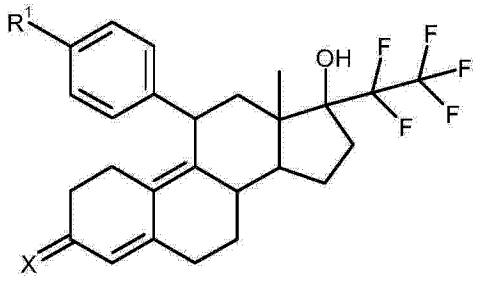
(57)摘要



I,本发明涉及表现出孕酮拮抗作用的式(I)的17-羟基-17-五氟乙基-雌-4,9(10)-二烯-11-芳基衍生物及其制备方法、其用于治疗和/或预防疾病的用途,以及其用于制备用以治疗和/或预防疾病或用以节育和紧急事后避孕的药品的用途,所述疾病特别是子宫纤维瘤(肌瘤,子宫平滑肌瘤)、子宫内膜异位症、月经过多、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌以及与绝经相关的疾病。

CN 102482317 B

1. 式 I 化合物、其单独的立体异构体或其盐，



I,

其中

R^1 表示残基 Y 或被残基 Y 取代一次或两次的苯环，

Y 选自 SR^2、$S(O)R^3$、$S(O)_2R^3$、$S(O)(NH)R^3$、$S(O)(NR^4)R^3$、$S(O)_2NR^9R^{10}$，

R^2 表示氢、C_1-C_6- 烷基、C_7-C_{10}- 芳烷基、苯基或萘基，

R^3 表示 C_1-C_6- 烷基、苯基或萘基，

R^4 表示 $S(O)_2R^6$ 基团，

R^6 表示苯基或 4- 甲基苯基，

X 表示氧原子、NOR^7 或 $NNHSO_2R^7$，

R^7 选自氢、C_1-C_{10}- 烷基、苯基和萘基，

R^9、R^{10} 彼此独立地选自氢、C_1-C_{10}- 烷基、苯基和萘基，或者与氮原子一起表示 3 元至 8 元饱和或不饱和的杂环。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其单独的立体异构体或其盐，其中

R^1 表示残基 Y 或被残基 Y 取代一次的苯环，

Y 选自 SR^2、$S(O)R^3$、$S(O)_2R^3$、$S(O)(NH)R^3$、$S(O)(NR^4)R^3$、$S(O)_2NR^9R^{10}$，且

R^2 表示氢或 C_1-C_6- 烷基，

R^3 表示 C_1-C_6- 烷基，且

X 表示氧原子，

R^6 表示苯基或 4- 甲基苯基，且

R^9、R^{10} 彼此独立地表示氢或 C_1-C_6- 烷基或苯基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 表示 $S(O)_2R^3$，且 X 表示 O。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中 R^3 表示 C_1-C_6- 烷基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其中 R^3 表示甲基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或其单独的立体异构体，其中 R^1 表示 $S(O)(NH)R^3$，且 X 表示 O。

7. 如权利要求 6 所述的化合物或其单独的立体异构体，其中 R^3 表示 C_1-C_6- 烷基。

8. 如权利要求 7 所述的化合物或其单独的立体异构体，其中 R^3 表示甲基。

9. 如权利要求 1 所述的化合物或其单独的立体异构体，其中 R^1 表示 SOR^3，且 X 表示 O。

10. 如权利要求 9 所述的化合物或其单独的立体异构体，其中 R^3 表示 C_1-C_6- 烷基。

11. 如权利要求 10 所述的化合物或其单独的立体异构体，其中 R^3 表示甲基。

12. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 表示 SR^2，且 X 表示 O。

13. 如权利要求 12 所述的化合物，其中 R^2 表示氢。

14. 如权利要求 12 所述的化合物，其中 R^2 表示 C_1-C_6- 烷基。

15. 如权利要求 14 所述的化合物，其中 R^2 表示甲基。

16. 如权利要求 12 所述的化合物，其中 R^2 表示苯基或萘基。

17. 如权利要求 16 所述的化合物，其中 R^2 表示苯基。

18. 如权利要求 12 所述的化合物，其中 R^2 表示 C_7-C_{10}- 芳烷基。

19. 如权利要求 18 所述的化合物，其中 R^2 表示苄基。

20. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R^2 表示甲基、乙基或氢。

21. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 表示 C_1-C_6- 烷基。

22. 如权利要求 4 所述的化合物，其中 R^3 表示甲基或乙基。

23. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 表示苯基。

24. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 X 是氧原子。

25. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Y 表示 SR^2 或 $S(O)_2R^3$ 或 $S(O)(NH)R^3$，其中 R^2 等于氢、甲基或乙基，且 R^3 等于甲基或乙基。

26. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 Y 表示 $S(O)_2R^3$。

27. 如权利要求 1 所述的化合物，其为

(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲硫基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-11-[4-(乙硫基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-17- 羟基 -11-{4-[(RS)- 甲基亚磺酰基] 苯基 }-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-11-[4-(乙基磺酰基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-11-[4-(苄硫基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

N-[{4-[(11β,17β)-17- 羟基 -3- 氧代 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -11- 基] 苯基 }(RS)(甲基) 氧化 -λ⁶- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺；

(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(RS- 甲基亚氨基亚磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4'-(甲硫基) 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4'-(甲基磺酰基) 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

N-[{4'-[(11β,17β)-17- 羟基 -3- 氧代 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -11- 基] 联苯 -4- 基 }(RS)(甲基) 氧化 -λ⁶- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺；

(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4'-(RS- 甲基亚氨基亚磺酰基) 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮；

(11β,17β)-17- 羟基 -17-(五氟乙基)-11-(4'- 巯基联苯 -4- 基) 雌 -4,9- 二

烯 -3- 酮 ；

4’ -[(11 β , 17 β)-17- 羟基 -3- 氧代 -17-(五氟乙基) 雌 -4, 9- 二烯 -11- 基]-N, N- 二甲基联苯 -4- 磺酰胺 ；

4-[(11 β , 17 β)-17- 羟基 -3- 氧代 -17-(五氟乙基) 雌 -4, 9- 二烯 -11- 基]-N, N- 二甲基苯磺酰胺。

28. 如权利要求 1-27 之一所述的化合物用于制备用以治疗和 / 或预防疾病的药品的用途。

29. 如权利要求 1-27 之一所述的化合物用于制备用以治疗和 / 或预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位症、严重的经期出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌以及与绝经相关的疾病，或用以节育和紧急事后避孕的药品的用途。

30. 药品，其包含与另一活性物质组合的如权利要求 1-27 之一所定义的化合物。

31. 药品，其包含与惰性的、无毒的、药学上适合的赋形剂组合的如权利要求 1-27 之一所定义的化合物。

32. 如权利要求 30 或 31 所述的药品，其用于治疗和 / 或预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位症、严重的经期出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌以及与绝经相关的疾病，或用于节育和紧急事后避孕。

17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌 -4,9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物、其制备方法及其用于治疗疾病的用途

[0001] 本发明涉及具有孕酮拮抗作用的式 I 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌 -4,9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物及其制备方法、其用于治疗和 / 或预防疾病的用途，以及其用于制备用以治疗和 / 或预防疾病或用以节育和紧急事后避孕的药品的用途，所述疾病特别是子宫纤维瘤（肌瘤，子宫平滑肌瘤）、子宫内膜异位症、严重的经期出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌以及与绝经相关的疾病。

[0002] 这些化合物是有价值的药学活性物质。它们尤其可用于制备用以治疗子宫纤维瘤或子宫内膜异位症、严重的经期出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌以及与绝经相关的疾病或用以节育和紧急事后避孕的药物制剂。对于子宫纤维瘤和子宫内膜异位症的治疗，本发明化合物还可与助孕素 (gestagen) 联合序贯给药。在这样的治疗方案中，可将本发明化合物给药 1-6 个月，随后暂停治疗或使用助孕素进行 2-6 周的序贯治疗或随后使用口服避孕药 (OC 组合）治疗相同的时间。

[0003] 在体外反式激活测试和（终止早期妊娠的）大鼠体内证实了本发明化合物作为孕酮受体拮抗剂的效能。

[0004] 对孕酮受体具有拮抗作用的化合物（竞争性孕酮受体拮抗剂）在 1982 年首次为人们所知 (RU 486 ;EP57115)，并且此后已记载了许多这样的化合物。在 WO 98/34947 和 Fuhrmann 等人，J.Med.Chem.43,5010-5016(2000) 中公开了具有氟化 17α - 侧链的孕酮受体拮抗剂。

[0005] 在 WO 98/34947 中记载的具有氟化 17α - 侧链的化合物一般对孕酮受体具有很强的拮抗活性。非常强效且因此在 WO 98/34947 中优选的化合物是 11β -(4- 乙酰苯基)-20,20,21,21,21- 五氟 -17- 羟基 -19- 去甲 -17α - 孕 -4,9- 二烯 -3- 酮、11β -(4- 乙酰苯基)-20,20,21,21,21- 五氟 -17- 羟基 -19- 去甲 -17α - 孕 -4- 烯 -3- 酮和 6′ - 乙酰基 -9,11β - 二氢 -17β - 羟基 -17α -(1,1,2,2,2- 五氟乙基)-4′ H- 萘 [3′,2′,1′ :10,9,11] 酯 -4- 烯 -3- 酮。这些化合物在体内在相当程度上被转化成多种代谢物，一些具有强的药理活性，而其它的具有降低的药理活性。代谢主要发生在 11- 苯基残基的 4 位取代基上。WO 2008/058767 中记载的化合物至少部分是 WO 98/34947 中所记载的化合物的代谢物。

[0006] 本发明所要解决的问题是使得能够获得具有高效力的竞争性孕酮受体拮抗剂并因此产生用于妇科疾病治疗的替代方案。

[0007] 发现本发明化合物特别适合于解决此问题。具体而言，具有烷基硫烷基和烷基磺酰基的化合物表现出很强的对孕酮受体的拮抗活性，即它们抑制孕酮对其受体的作用。

[0008] 还发现与例如具有烷酰基的化合物相比，具有烷基磺酰基的化合物具有远远更高的对温度、光和氧化应激的代谢稳定性和化学稳定性。例如，与分别具有烷酰基或羟基烷酰基的类似物 (11β -(4- 乙酰苯基)-20,20,21,21,21- 五氟 -17- 羟基 -19- 去甲 -17α - 孕 -4,9- 二烯 -3- 酮或 20,20,21,21,21- 五氟 -17- 羟基 -11β -[4-(羟基乙酰基) 苯基]-19- 去甲 -17β - 孕 -4,9- 二烯 -3- 酮) 相比，化合物 (11β ,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮（实施例 4）表现

出在热负荷和紫外光影响下的令人惊讶的高稳定性以及令人惊讶的低氧化敏感度。

[0009] 在 11- 苯环的 4 位上具有烷基亚氨基亚磺酰基 (alkylsulphonimidoyl) 的化合物尽管有时具有较低的体外活性，但其具有很强的体内作用。这些化合物至少部分是相应的砜的前药，并且这些具有烷基亚氨基亚磺酰基的化合物具有好得多的水溶解度。

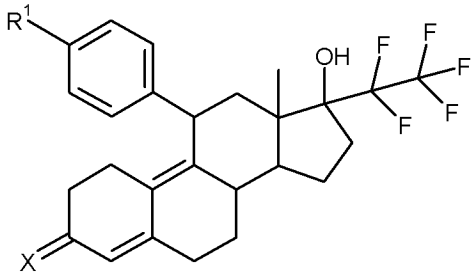
[0010] 还令人惊讶的是，不论是具有烷基磺酰基的化合物还是具有烷基亚氨基亚磺酰基的化合物（特别是相应的甲基化合物）对所研究的 CYP- 同工酶 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 和 CYP3A4 均具有低抑制潜力，并且在高达可溶的或用于试验中的最大浓度（最小 10μM，最大 20μM）下，在所研究的任何情况下均未达到 50％抑制。

[0011] 这些体外发现表明，所研究的物质具有特别低的与共同给药的 CYP 抑制药品发生相互作用的风险。

[0012] 此外，在对啮齿目动物和非啮齿目动物的临床前研究中发现 (11β，17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮具有特别有利的安全曲线（在急性和慢性测试中）。

[0013] 本发明涉及具有化学通式 I 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌 -4,9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物，包括所有的晶型：

[0014]



I,

[0015] 其中

[0016] R^1 表示残基 Y 或被残基 Y 取代一次或两次的苯环，

[0017] Y 选自 SR^2、$S(O)R^3$、$S(O)_2R^3$、$S(O)(NH)R^3$、$S(O)(NR^4)R^3$、$S(O)_2NR^9R^{10}$，

[0018] R^2 表示氢或 C_1-C_6- 烷基或 C_7-C_{10}- 芳烷基或芳基，

[0019] R^3 表示 C_1-C_6- 烷基或芳基，

[0020] R^4 表示 $S(O)_2R^6$ 基团，

[0021] R^6 表示苯基或 4- 甲基苯基，

[0022] X 表示氧原子、NOR^7 或 $NNHSO_2R^7$，且

[0023] R^7 选自氢、C_1-C_{10}- 烷基、芳基，

[0024] R^9、R^{10} 彼此独立地选自氢、C_1-C_{10}- 烷基或芳基，或者与氮原子一起表示 3 元至 8 元饱和或不饱和的杂环。

[0025] 取决于它们的结构，本发明的通式 I 化合物可以立体异构形式（对映异构体、非对映异构体）存在。因此本发明包括对映异构体或非对映异构体及它们各自的混合物，包括外消旋物。可通过已知的方式从所述对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物中分离出立体异构单一 (stereoisomericallyuniform) 的组分。

[0026] 每个类固醇主链上的所述取代基既可以在 α 位也可以在 β 位。此外，类固醇主链上的所述取代基（其含有双键，且其中所述双键所在的每个原子具有至少一个不是氢的

取代基）可以是 E 和 Z 构型二者。

[0027] 如果本发明化合物可以互变异构形式存在，则本发明包括所有的互变异构形式。

[0028] 本发明化合物的生理上无害的盐优选为本发明范围内的盐。然而还包括其本身不适于制药用途，但是例如可以用于分离或纯化本发明化合物的盐。

[0029] 当本发明化合物含有碱性官能团时，其生理上无害的盐包括与无机酸或有机酸（特别是矿物酸、羧酸和磺酸）形成的盐，如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0030] 当本发明化合物含有酸性官能团时，其生理上无害的盐包括例如可通过与相应的无机碱或有机碱反应得到的碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。例如且优选地，我们可提及碱金属盐（如钠盐和钾盐）、碱土金属盐（如钙盐和镁盐）和铵盐（其衍生自氨或具有 1 至 16 个碳原子的有机胺，例如且优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、双环己胺、二甲氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N- 甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N- 甲基哌啶、N- 甲基葡糖胺、D- 甲基葡糖胺、乙基葡糖胺、1,6- 己二胺、葡糖胺、N- 甲基甘氨酸、2- 氨基 -1,3- 丙二醇、三 - 羟甲基 - 氨基甲烷和 1- 氨基 -2,3,4- 丁三醇）。

[0031] 在固体或液体状态下表现出与溶剂分子形成加合物的那些本发明化合物的形式被指定为本发明范围内的溶剂合物。所述溶剂可以化学计量比例或甚至非化学计量比例存在。就化学计量的溶剂合物而言，它们还被称为半溶剂合物、一溶剂合物、倍半溶剂合物、二溶剂合物、三溶剂合物、四溶剂合物、五溶剂合物。水合物是特殊形式的溶剂合物，其中与水发生配位。

[0032] 此外，本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”包括在体内时被（例如通过酶过程或水解过程）转化为本发明化合物的化合物。

[0033] 除非另外声明，在本发明范围内的取代基具有以下含义：

[0034] 烷基表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0035] 芳基表示单环至三环的芳族取代或未取代的碳环残基，例如苯基、萘 基，其可被卤素 (F、Cl、Br、I)、OH、O- 烷基、CO_2H、CO_2- 烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_{10}- 烷基）、$N(C_1$-C_{10}- 烷基）$_2$，特别是 $N(CH_3)_2$、NO_2、N_3、CN、C_1-C_{10}- 烷基、C_1-C_{10}- 全氟烷基、C_1-C_{10}- 酰基、C_1-C_{10}- 酰氧基基团取代一次或多次。

[0036] 杂芳基表示一般具有 5 至 10 个、优选 5 至 6 个环原子以及至多 5 个、优选 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的芳族单环或双环残基，例如并优选苯并呋喃基、苯并噻吩基 (benzothiophenyl)、喹啉基 (quinolinyl)、呋喃基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、噁唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、吡唑基、异噁唑基、吡嗪基、喹啉基 (quinolyl) 或四唑基。

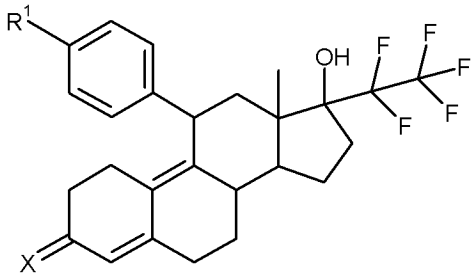
[0037] 芳烷基表示可在环上具有至多 14 个碳原子、优选 6-10 个碳原子，并在烷基链上具有 1-8 个、优选 1-4 个碳原子的芳烷基基团。可以考虑的芳烷基残基例如苄基、苯乙基、萘甲基、萘乙基、呋喃甲基、噻吩乙基、吡啶丙基。所述环可被卤素、OH、O- 烷基、CO_2H、CO_2- 烷基、NH_2、$NH(C_1$-C_{10}- 烷基）、$N(C_1$-C_{10}- 烷基）$_2$、NO_2、N_3、CN、C_1-C_{20}- 烷基、C_1-C_{10}- 全氟烷基、

C_1-C_{20}- 酰基、C_1-C_{20}- 酰氧基基团取代一次或多次。

[0038] 除非另外声明，当本发明化合物中的残基被取代时，该残基可被取代一次或多次。在本发明的范围内，对于所有出现超过一次的残基，它们的含义互不相关。优选被一个、两个或三个相同或不同取代基所取代。特别优选被一个取代基所取代。

[0039] 优选式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物，

[0040]



I,

[0041] 其中

[0042] R^1 表示残基 Y 或被残基 Y 取代一次的苯环，且 Y 选自 SR^2、$S(O)R^3$、$S(O)_2R^3$、$S(O)(NH)R^3$、$S(O)(NR^4)R^3$、$S(O)_2NR^9R^{10}$，且

[0043] R^2 表示 C_1-C_6- 烷基、氢或 C_7-C_8- 芳烷基，特别优选氢、甲基、乙基或苄基，

[0044] R^3 表示 C_1-C_6- 烷基，优选甲基或乙基，

[0045] R^4 表示 $S(O)_2R^6$ 基团，且

[0046] X 表示氧，

[0047] R^6 表示苯基或 4- 甲基苯基，且

[0048] R^9、R^{10} 彼此独立地表示氢、C_1-C_6- 烷基或苯基。

[0049] 特别优选其中 R^1 为 $S(O)_2R^3$，X 为 O 且 R^3 为 C_1-C_6- 烷基的式 I 化合物，特别是那些其中 R^3 表示甲基的化合物。

[0050] 还特别优选其中 R^1 为 $S(O)(NH)R^3$，X 为 O 且 R^3 为 C_1-C_6- 烷基的式 I 化合物，特别是那些其中 R^3 表示甲基的化合物。优选的残基 R^1 可以是 R- 构型也可以是 S- 构型，并且以任意比例混合。

[0051] 还优选以下化合物：

[0052] (11β，17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲硫基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮 (实施例 1)；

[0053] (11β，17β)-11-[4-(乙硫基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮 (实施例 2)；

[0054] (11β，17β)-17- 羟基 -11-{4-[(RS)- 甲基亚磺酰基] 苯基 }-17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮 (实施例 3)；

[0055] (11β，17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮 (实施例 4)；

[0056] (11β，17β)-11-[4-(乙基磺酰基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮 (实施例 5)；

[0057] (11β，17β)-11-[4-(苄硫基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮 (实施例 6)；

[0058] N-[{4-[(11β,17β))-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]苯基}(RS)(甲基)氧化-λ⁶-亚硫基]-4-甲基苯磺酰胺(实施例7);

[0059] (11β,17β)-17-羟基-11-[4-(RS-甲基亚氨基亚磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮(实施例8);

[0060] (11β,17β)-17-羟基-11-[4'-(甲硫基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮(实施例9);

[0061] (11β,17β)-17-羟基-11-[4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮(实施例10);

[0062] N-[{4'-[(11β,17β))-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]联苯-4-基}(RS)(甲基)氧化-λ⁶-亚硫基]-4-甲基苯磺酰胺(实施例11)

[0063] (11β,17β)-17-羟基-11-[4'-(RS-甲基亚氨基亚磺酰基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮(实施例12);

[0064] (11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4'-巯基联苯-4-基)-雌-4,9-二烯-3-酮(实施例13);

[0065] 4′-[(11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]-N,N-二甲基联苯-4-磺酰胺(实施例14);

[0066] 4-[(11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]-N,N-二甲基苯磺酰胺(实施例15)。

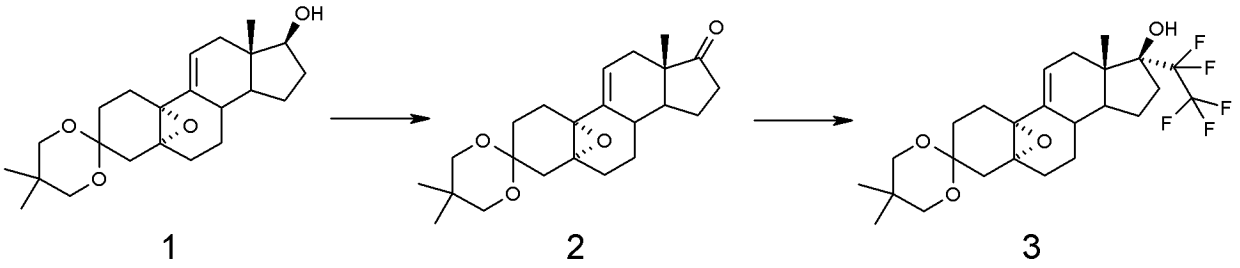
[0067] 各自所述的在各残基组合或优选的残基组合中的残基的定义还被一些与各自所述的残基组合无关的其它组合的残基的任意定义所替代。

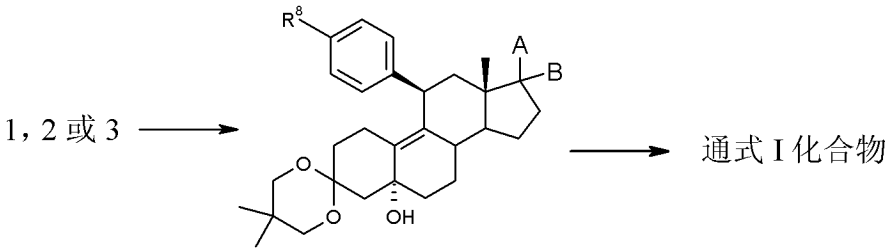
[0068] 特别优选两个或更多个上述优选范围的组合。

[0069] 发现本发明化合物和/或衍生物表现好的孕酮拮抗作用。在一些临床研究中发现用孕酮受体拮抗剂(米非司酮、阿索立尼、Proellex)治疗可引起子宫纤维瘤的显著收缩以及与所述子宫纤维瘤相关的症状的显著减少。此外,临床研究中显示,在使用所述孕酮受体拮抗剂的治疗过程中,还可以大大降低由子宫内膜异位症引起的症状(尤其是疼痛)。

[0070] 路线1

[0071]





通式 II 化合物

[0072] （在上式中，A 和 B 具有以下含义：= O；-OH/-H 或 -OH/-C_2F_5）

[0073] 路线 1 中显示通式 I 化合物的制备概述。

[0074] 通过与在 WO 98/34947 和 WO 2008/058767 中所描述的类似的方法，以 (5′ R，8′ S，10′ R，13′ S，14′ S，17′ S)-5，5，13′ -三甲基 -1′，2′，7′，8′，12′，13′，14′，15′，16′，17′ -十氢 -6′ H- 螺 [1，3- 二氧杂环己烷 -2，3′ -[5，10] 环氧环戊二烯并 [a] 菲]-17′ -醇为原料制备化学通式 I 化合物（制备参见 Tetrahedron Lett. 26，2069-2072(1985)）。将类固醇主链的 17 位羟基氧化后，按照在 WO 98/34947 和 WO 2008/058767 中所述的方法在相应的 17- 酮化合物上引入 17α- 五氟乙基侧链。在铜催化下通过芳基格氏试剂或芳基锂试剂的共轭加成引入 11β- 苯基取代基。得到通式 II 化合物，其中 R^8 可具有已对 R^1 所述的所有含义，并另外可以是羟基、C_1-C_{10}- 烷氧基、苄氧基、C_1-C_{10}- 烷酰氧基、苯甲酰氧基、硅氧基、烷氧基烷氧基、Cl、Br、I 或 $C_mF_{m+1}SO_3$ 基团 (m = 1-4)，且 A 和 / 或 B 表示羰基或 17β-OH/17α-H 基团或 17β-OH/17α-C_2F_5 基团。然后可能由通式 II 化合物得到通式 I 化合物。为此，任选地进一步修饰官能团。我们可特别提及通过本领域技术人员已知的方法将硫化物氧化为亚砜或砜，以及通过加入三水合氯胺 -T(Chloramine-T- Trihydrate®）由硫化物形成亚砜亚胺 (sulphoximine)，并随后氧化为相应的受保护的亚砜亚胺，然后例如可通过如酸裂解将其释放。尽管如此，作为备选方法，还可使用本领域技术人员已知的方法从相应的亚砜为原料进行制备。对于在类固醇主链的 11β 位有联苯基残基的化合物，可在铜催化下直接通过双芳基格氏试剂或双芳基锂试剂的共轭加成进行制备，或者例如通过对相应的官能化的 11β- 苯基衍生物（如三氟甲磺酸苯酯或全氟丁磺酸苯酯）的钯催化偶联反应进行制备。一般而言，可首先引入 11β- 苯基残基和 17β- 五氟乙基侧链二者。同时任选地保护官能团特别是 3- 酮基，如作为缩酮。作为缩酮保护基，我们可例如提及亚乙二氧基或 2，2- 二甲基亚丙 -1，2- 二氧基。例如以甲氧基甲基醚、甲氧基乙基醚、四氢吡喃基醚、苄基醚或甲硅烷基醚的形式保护羟基。

[0075] 在适当的阶段，通过本领域技术人员已知的方法脱除保护基。在将类固醇主链的 3- 缩酮裂解为 3- 酮基时，消除仍任选地存在的 5α- 羟基，由此形成通式 I 化合物。

[0076] 除非在本文中描述了起始化合物的制备，其为本领域技术人员所已知，或可与本文中所述的已知化合物或方法类似地制备。可通过常规方法例如结晶、色谱或成盐将异构体的混合物分离为单独的化合物。

[0077] 通过向化学通式 I 化合物的溶液中加入相当量或过量的碱或酸（任选地以溶液形式），任选地以常规方式分离沉淀或处理溶液，以常规方式进行盐的制备。

[0078] 任选地用相应的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸将所得的式 (I) 化合物转化为其溶剂合物、盐和 / 或所述盐的溶剂合物。

[0079] 以上给出的或在优选范围中所述的残基的一般定义不但适用于式 (I) 的终产物，也相应地适用于在制备的各情况下所需的原料或中间体。

[0080] 本发明化合物表现无法预料的有价值的药理学、药代动力学和药效作用曲线。

[0081] 因此它们适合用作用于在人类和动物中治疗和 / 或预防疾病的药品。

[0082] 可通过本发明化合物作为孕酮受体拮抗剂的作用并因此通过它们对孕酮受体的拮抗作用来解释它们的药效。

[0083] 本发明的另一目的是本发明化合物用于治疗和 / 或预防基于激素依赖 性过增生性过程的疾病的用途，所述疾病优选妇科疾病，特别是子宫纤维瘤、子宫内膜异位症或激素依赖性乳腺癌。

[0084] 本发明的另一目的是本发明化合物用于治疗和 / 或预防疾病特别是上述疾病的用途。

[0085] 本发明的另一目的包括本发明化合物，其用于治疗和 / 或预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位症和激素依赖性乳腺癌的方法。

[0086] 本发明的另一目的是本发明化合物用于制备用以治疗和 / 或预防疾病特别是上述疾病的药品的用途。

[0087] 本发明的另一目的是治疗和 / 或预防疾病特别是上述疾病的方法，在子宫纤维瘤或子宫内膜异位症的治疗中或用于避孕用途时对每个患者每天使用 0.1-100mg 本发明化合物，或者在肿瘤疾病（如脑膜瘤或激素依赖性肿瘤如乳腺癌）中或用于紧急事后避孕时对每个患者每天使用 0.1-500mg 本发明化合物。

[0088] 本发明的另一目的包括特别用于治疗和 / 或预防上述疾病的药品，所述药品包含至少一种本发明化合物以及至少一种或多种其它活性物质。

[0089] 对于肿瘤疾病的治疗，可同时或序贯给药例如以下活性物质 / 活性物质类别：SERM、SERD、抗雌激素、芳香酶抑制剂、激酶抑制剂、血管生成抑制剂和 / 或细胞抑制剂。

[0090] 对于子宫纤维瘤或子宫内膜异位症的治疗，可同时或序贯地将本发明化合物与助孕素或雌激素与助孕素的组合相联合。

[0091] WO 96/15794(Spicer 等人，Balance Pharm. Inc.)、WO 96/03130(Stöckemann 等人，Schering AG) 和 PCT/EP2009/003249(Möller 等人，BayerSchering Pharma AG) 中公开了孕酮受体拮抗剂 / 助孕素治疗方案。该治疗方案非常适合用于治疗子宫纤维瘤和子宫内膜异位症，在所述治疗方案中给药所述孕酮受体拮抗剂 2 至 4 个月，随后给药所述助孕素 1 至 4 周，任选地重复该治疗方案。特别适合的是给药所述孕酮受体拮抗剂 84 天，随后给药所述助孕素 14 天，任选地重复该治疗方案。

[0092] 本发明化合物与例如 SERM、SERD 和雌激素的同时给药或序贯给药可以考虑用于

治疗与绝经相关的疾病。

[0093] SERM(选择性雌激素受体调节剂)是具有组织选择性且具有抗雌激素或雌激素作用的化合物,例如在子宫上它们抑制雌激素的作用,但是在骨骼上它们具有中性的或类雌激素的作用。实例为氯米芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬、巴多昔芬、拉索昔芬和奥美昔芬。

[0094] 选择性雌激素受体去稳定剂(SERD)是完全拮抗雌激素受体(不具有雌激素活性组分的单纯的抗雌激素)并导致所述受体的下调(例如氟维斯群、ZK-703和ZK-253(Hoffmann J等人,J Natl Cancer Inst 2004,96:210-218)的药物以及WO 98/007740、WO 99/33855和WO 03/045972中所述的化合物。

[0095] 抗雌激素是完全拮抗雌激素受体的化合物,如氟维斯群。

[0096] 芳香酶抑制剂抑制芳香酶并因此抑制雄性激素向雌激素的芳构化。它们特别包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏氯唑、福美坦和法倔唑。

[0097] 激酶抑制剂是将磷酸残基从ATP转移到其它底物(特别是转移到其中的羟基上)的酶,例如索拉非尼(Nexavar)或伊马替尼(Gleevec)。

[0098] 血管生成抑制剂(如Avastin)降低或阻断血管的供应并因此降低或阻断向肿瘤的血液供应。

[0099] 细胞抑制剂(如顺铂、紫杉醇、Taxotere)是抑制细胞生长或细胞分裂的天然的或合成的物质。

[0100] 在本发明的情况下,助孕素是天然孕酮本身或合成衍生物,所述合成衍生物像孕酮本身一样与孕酮受体结合,并且在高于排卵抑制剂量的剂量下抑制排卵。作为合成衍生物的实例,我们可提及屈螺酮、孕二烯酮、左炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、去氧孕烯和3-酮基去氧孕烯、炔诺酮、醋酸炔诺酮和地诺孕素。

[0101] 助孕素和雌激素的组合是包含于本领域已知的口服避孕药(例如Yasmin、Femovan、Triquilar、Marvelon、YAZ等)中的活性物质的组合。

[0102] 本发明化合物可全身起效和/或局部起效。为此目的,可以适合的方式例如通过口服、子宫内、阴道内、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、含服、直肠、皮肤、经皮给药、结膜或耳途径或以植入物或支架形式将其给药。

[0103] 子宫内意味着特别通过IUS(子宫内系统)或IUD(子宫内设备)给药。尤 其可通过IVR/VRS(阴道内环/阴道环系统)实现阴道内给药。

[0104] 子宫内或阴道内给药的形式(参见例如WO 01/47490,特别是第1页第10行至第5页第13行和第7页第19行至第58页第6行;或对于阴道环:WO 06/010097,特别是第10页第22行至第14页第28行)可包含本发明化合物和非硅酮和/或硅酮聚合物,特别是硅氧烷系弹性体(参见WO01/47490,特别是第7页第19行至第15页第15行)。

[0105] 对于这些给药途径,可以适合的剂型给药本发明化合物。

[0106] 基于现有技术起作用的速释(quick-release)和/或缓释(modified-release)剂型适合于口服给药,其包含结晶形式和/或无定形形式和/或溶解形式的本发明化合物,所述剂型例如片剂(未包衣片剂或(例如用控制本发明化合物的释放的肠溶衣或延迟溶解(delayed-dissolving)包衣或不溶包衣包覆的)包衣片剂)、在口腔内快速崩解的片剂或膜剂/糯米纸囊剂(wafer)、膜剂/冻干制剂(lyophilizate)、胶囊剂(如硬胶囊剂或软胶

囊剂）、包衣片剂、颗粒剂、丸剂、散剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0107] 可以在避免吸收步骤（如静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰髓内）或在包括吸收（如肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内）的情况下进行肠胃外给药。溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干制剂或无菌粉末形式的注射制剂或输注制剂是特别用于肠胃外给药的适合的剂型。

[0108] 对于其它给药途径，以下剂型是适合的：例如吸入剂型（包括粉末吸入器、喷雾器）、滴鼻剂、溶液剂和喷雾剂；用于舌、舌下或含服给药的片剂、膜剂 / 糯米纸囊剂或胶囊剂、栓剂、耳用或眼用制剂、阴道胶囊剂、水性混悬剂（洗液、振荡合剂 (shaking mixture))、亲脂性混悬剂、软膏剂、乳膏剂、经皮给药治疗系统（如贴剂）、乳剂 (milk)、糊剂、泡沫剂、扑粉剂 (dustingpowder)、植入物或支架。

[0109] 本发明化合物可被转化为上述剂型。该转化可通过与惰性的无毒的药学上适合的赋形剂混合，以本领域已知的方式进行。这些赋形剂特别包括载体物质（如微晶纤维素、乳糖、甘露醇）、溶剂（如液体聚乙二醇）、乳化剂和分散剂或润湿剂（如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨坦油酸酯 (polyoxysorbitanoleate))、粘合剂（如聚乙烯吡咯烷酮）、合成聚合物和天然聚合物（如白蛋白）、稳定剂（如抗氧化剂，例如抗坏血酸）、着色物质（如无机颜料，例如铁氧化物）以及矫味剂和 / 或矫臭剂。

[0110] 本发明的另一目的包括药品，其包含通常与一种或多种惰性的无毒的药学上适合的赋形剂一起的至少一种本发明化合物，以及其用于上述目的的用途。

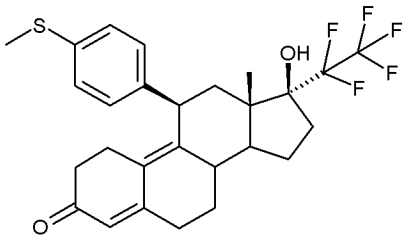
[0111] 尽管如此，任选地可能需要偏离所述剂量，即取决于体重、给药途径、对活性物质的个体反应、制剂的类型和给药的时间点或间隔。因此，在一些情况下可能使用低于上述最低剂量就足够了，而在另一些情况下则必须超出所述的上限。在给药较大剂量的情况下，在一天内将其分配在几个单次剂量中可能是适合的。

[0112] 除非另有声明，在以下试验和实施例中的百分比是重量百分比，份数是重量份数。对于液体 / 液体溶液的溶剂比例、稀释比例和浓度数值均指体积。

[0113] 以下实施例用来解释本发明而非以任何方式对其进行限制。

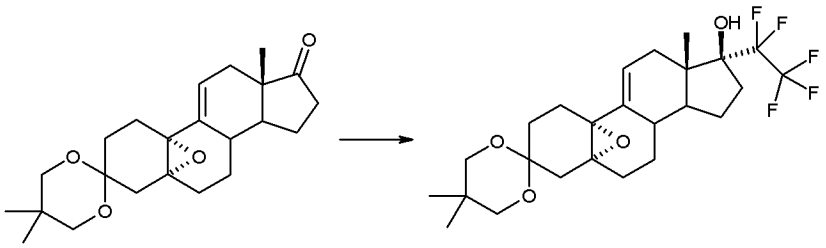
[0114] 实施例 1：(11β，17β)-17- 羟基 -11-[4-（甲硫基）苯基]-17-（五氟乙基）雌 -4，9- 二烯 -3- 酮

[0115]



[0116] a)(5′ R,8′ S,10′ R,13′ S,14′ S,17′ S)-5,5,13′ - 三甲基 -17′ -（五氟乙基）-1′，2′，7′，8′，12′，13′，14′，15′，16′，17′ - 十氢 -6′ H- 螺 [1,3- 二氧杂环己烷 -2,3′ -[5,10] 环氧环戊二烯并 [a] 菲]-17′ - 醇

[0117]

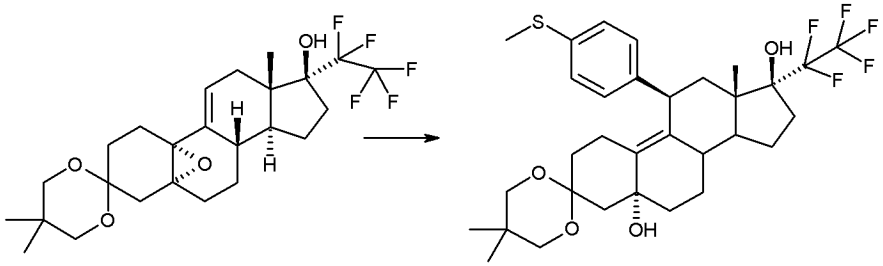


[0118] 在-70℃下,将50g(5′ R,8′ S,10′ R,13′ S,14′ S)-5,5,13′ -三甲基-1′ ,2′ ,6′ ,7′ ,8′ , 12′ ,13′ ,14′ ,15′ ,16′ -十氢-17′ H-螺[1,3-二氧杂环己烷-2,3′ -[5,10]环氧环戊二烯并[a]菲]-17′ -酮(其制备参见Tetrahedron Lett.26,2069-2072(1985))加入到500ml无水甲苯中的116g浓缩(condensed)五氟碘乙烷中。在相同的温度下向其中加入290ml甲基锂-溴化锂络合物在乙醚中的1.5-摩尔浓度(molar)的溶液。然后在0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中,并用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。将粗产物溶解于200ml丙酮中,并加入450ml水。滤出析出的产物,并真空干燥。收率61.6g。

[0119] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ = 6.04brd(1H);3.60d(1H);3.35-3.50m(3H);2.51dbr(1H);1.06s(3H);0.93s(3H);0.85s(3H)。

[0120] b)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5′ ,5′ ,13-三甲基-11-[4-(甲硫基)苯基]-17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′ -[1,3]二氧杂环己烷]-5,17(4H)-二醇

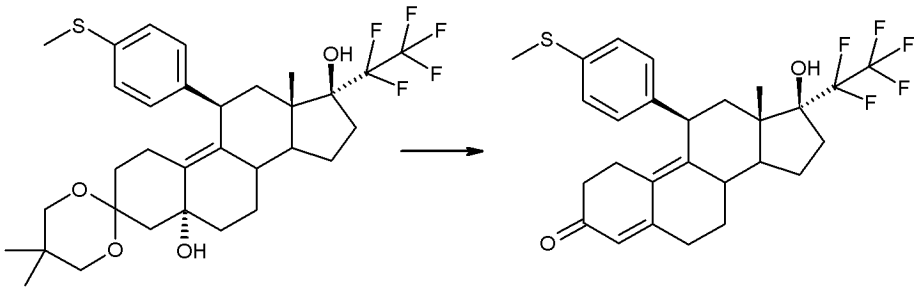
[0121]



[0122] 在搅拌的同时将1.23g镁屑悬浮在5ml THF中并加入50μl二溴乙烷。以使得反应温度不超过55℃的方式向此悬浮液中加入10.31g 1-溴-4-(甲基噻吩基)苯在60ml THF中的溶液。然后再搅拌一个小时。然后将得到的溶液冷却至0℃。加入151mg CuCl并在0℃下再搅拌15分钟。然后加入5g实施例1a)中所述的物质在50ml THF中的溶液。然后在搅拌下使反应混合物在约3小时的时间内达到23℃,然后在此温度下再搅拌10小时。然后在外部冷却下向反应混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液。持续搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯萃取数次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相,并用硫酸钠干燥。通过硅胶色谱纯化粗产物,随后从二氯甲烷和二异丙醚的混合物中结晶。得到5.72g标题化合物。

[0123] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ = 7.50d(2H);7.30d(2H);4.41s(1H);4.28 dbr(1H);3.40-3.60m(4H);2.51s(3H);1.05s(3H);0.87s(3H);0.53s(3H)。c)(11β,17β)-17-羟基-11-[4-(甲硫基)苯基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

[0124]

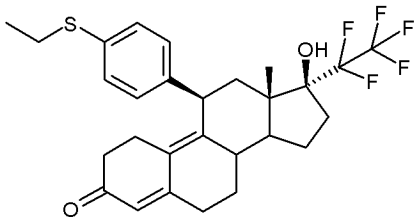


[0125] 将 500mg 1b) 中所述的化合物溶解于 15ml 甲醇中。加入 360μl 半浓缩 (semi-concentrated) 硫酸，并在 23℃下持续搅拌 3 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取数次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相数次，用硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到 297mg 标题化合物。

[0126] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.20d(2H) ;7.13d(2H) ;5.80sbr(1H) ; 4.45dbr(1H) ;2.51s(3H) ;0.68s(3H)。

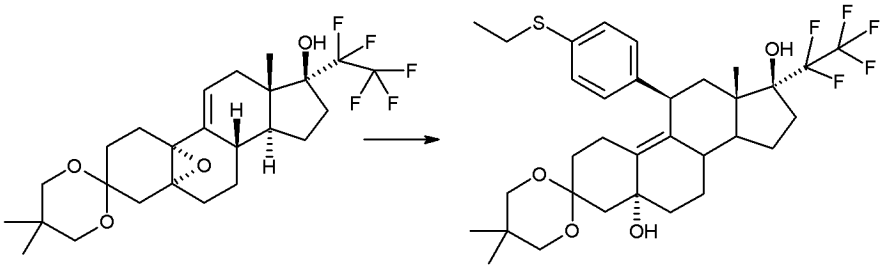
[0127] 实施例 2 :(11β,17β)-11-[4-(乙硫基) 苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基) 雌-4,9- 二烯 -3- 酮

[0128]



[0129] a)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(乙硫基) 苯基]-5′,5′,13- 三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17- 十二氢螺 [环戊二烯并 [a] 菲-3,2′ -[1,3] 二氧杂环己烷]-5,17(4H)- 二醇

[0130]

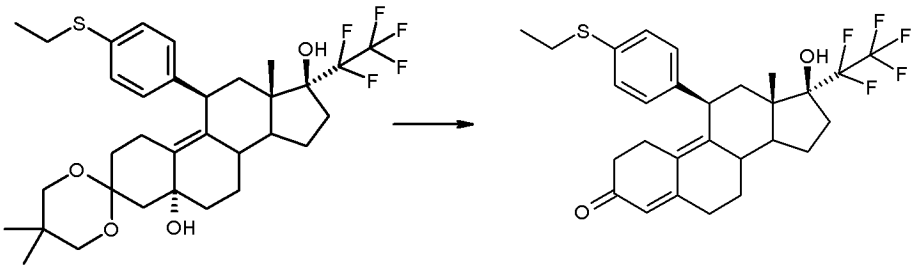


[0131] 按照实施例 1b) 中的操作，由 3g 1a) 中所述的化合物、888mg 镁屑、91mg CuCl 和 THF 中的 7.94g 1- 溴 -4-(乙基噻吩基) 苯制备 2.7g 标题化合物。

[0132] ^{1}H-MR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.50d(2H) ;7.38d(2H) ;4.43s(1H) ;4.39dbr(1H) ; 3.40-3.60m(3H) ;2.95q(2H) ;1.30t(3H) ;1.07s(3H) ;0.87s(3H) ;0.53s(3H)。

[0133] b)(11β,17β)-11-[4-(乙硫基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0134]

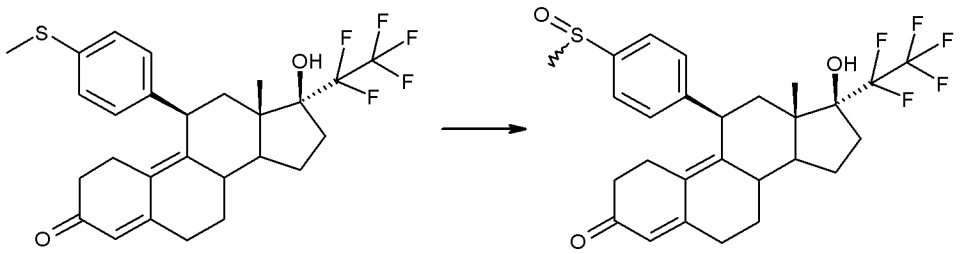


[0135] 按照实施例 1c) 中的操作，通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应，由 200mg2a) 中制备的化合物制备 125mg 标题化合物。

[0136] ^{1}H-MR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.21d(2H) ;7.08d(2H) ;5.78sbr(1H) ;4.43dbr(1H) ;2.93q(2H) ;1.29t(3H) ;0.60s(3H)。

[0137] 实施例 3 :(11β,17β)-17- 羟基 -11-{4-[(RS)- 甲基亚磺酰基] 苯基 }-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0138]

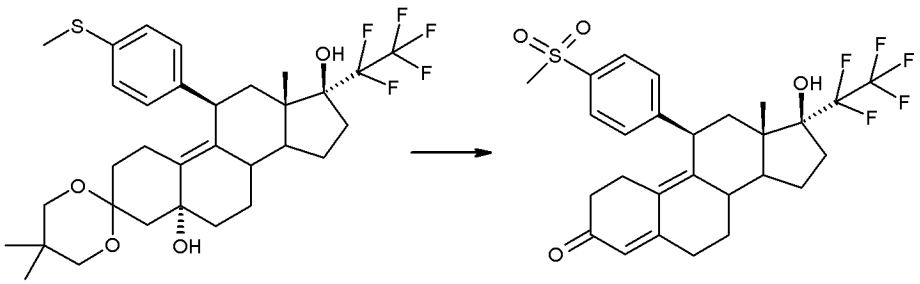


[0139] 在 23℃下将 180μl 30％过氧化氢溶液加入到 0.5ml 三氟乙酸中。搅拌 30 分钟，然后将混合物加入到冷却至 10℃的 533mg 实施例 1c) 中所制备的化合物在 1.8ml 三氟乙酸的悬浮液中。在 10℃下再搅拌 2 小时。然后将反应混合物倒入冰水中。再搅拌 2 小时然后滤出析出的产物。通过硅胶色谱纯化得到的粗产物。得到 146mg 标题化合物和 123mg 实施例 4 中所述 的化合物。

[0140] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.58d(2H) ;7.38d(2H) ;5.80sbr(1H) ;4.50dbr(1H) ;2.71s(3H) ;0.58s(3H)+0.56s(3H)(非对映异构体的混合物)。

[0141] 实施例 4 :(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0142]

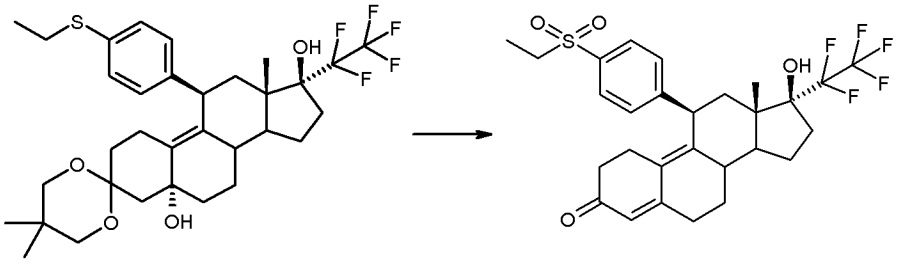


[0143] 将 5g 实施例 1b) 中所述的化合物溶解于 140ml THF 和 140ml 甲醇的混合物中。在 0℃下缓慢地滴加 20g Oxone®的 94ml 水溶液。然后在 0℃下再搅拌 3.5 小时。然后向反应混合物中加入水和二氯甲烷的混合物。分离各相并用二氯甲烷萃取水相数次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到 3.8g 标题化合物。

[0144] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.86d(2H) ;7.40d(2H) ;5.81sbr(1H) ; 4.50dbr(1H) ;3.07s(3H) ;0.51s(3H).

[0145] 实施例 5 :(11β,17β)-11-[4-(乙基磺酰基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0146]

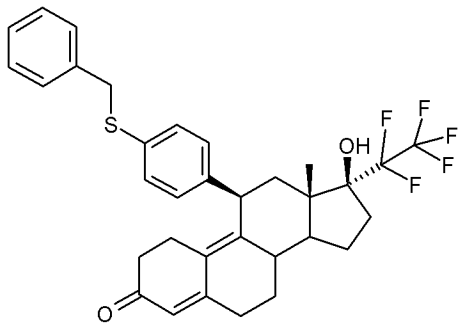


[0147] 按照实施例 4) 中的操作,在通过硅胶色谱纯化后,通过 400mg 实施例 2a) 中所述的化合物与 1.56g Oxone® 在 10ml THF 和 10ml 甲醇的混合物中的反应得到 183mg 标题化合物。

[0148] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.82d(2H) ;7.40d(2H) ;5.80sbr(1H) ; 4.52dbr(1H) ;3.13q(2H) ;1.28t(3H) ;0.51s(3H)。

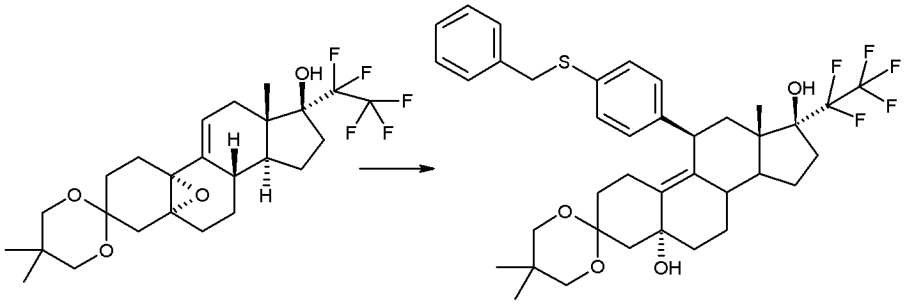
[0149] 实施例 6 :(11β,17β)-11-[4-(苄硫基) 苯基]-17- 羟基 -17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0150]



[0151] a)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(苄硫基) 苯基]-5′,5′,13- 三甲基 -17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17- 十二氢螺 [环戊二烯并 [a] 菲 -3,2′-[1,3] 二氧杂环己烷]-5,17(4H)- 二醇

[0152]



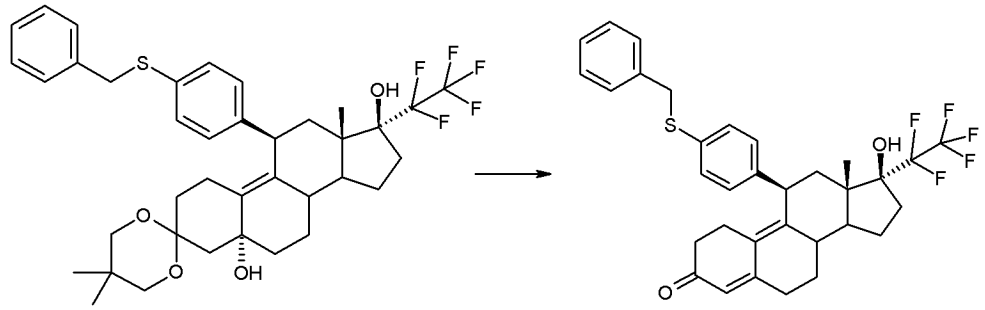
[0153] 按照实施例 1b) 中的操作,由 8.5g 1a) 中所述的化合物、2.64g 镁屑、171mg CuCl 和 THF 中的 30.36g 1- 苄硫基 -4- 溴苯制备 6.65g 标题化合物。

[0154] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.13-7.30m(7H) ;7.10d(2H) ;4.44s(1H) ;

4.27dbr(1H) ;4.05s(2H) ;3.40-3.60m(4H) ;1.05s(3H) ;0.87s(3H) ;0.51s(3H)。

[0155] b)(11β,17β)-11-[4-(苄硫基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雄-4,9-二烯-3-酮

[0156]

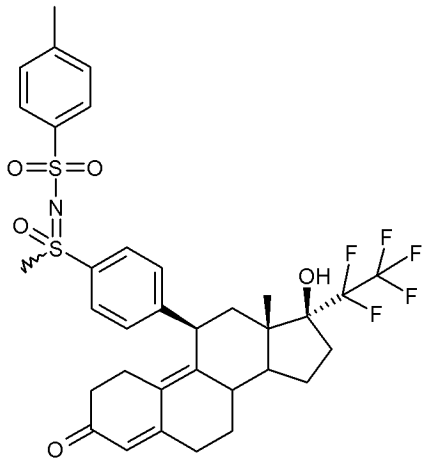


[0157] 按照实施例 1c)中的操作,通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应,由 1.62g 实施例 6a)中所述的化合物制备 1.02g 标题化合物。

[0158] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ = 7.15-7.40m(7H) ;7.06d(2H) ;5.78sbr(1H) ;4.40dbr(1H) ;4.08s(2H) ;0.59s(3H)。

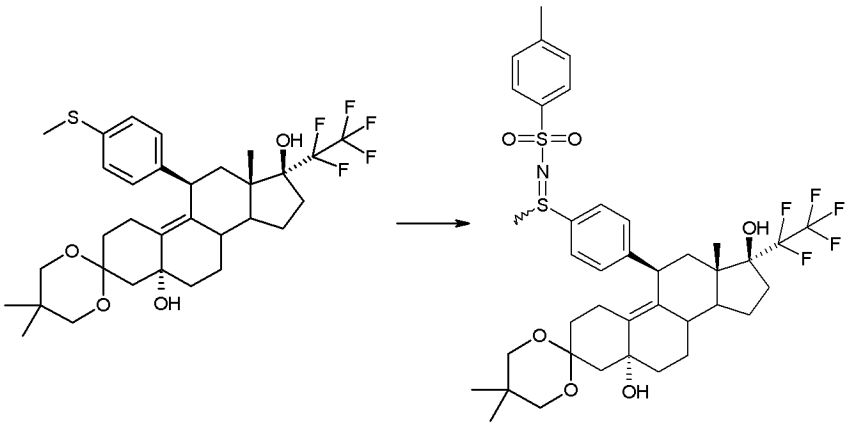
[0159] 实施例 7 :N-[{4-[(11β,17β))-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雄-4,9-二烯-11-基]苯基}(RS)(甲基)氧化-λ^{6}-亚硫基]-4-甲基苯磺酰胺

[0160]



[0161] a)N-[{4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-二羟基-5′,5′,13-三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十四氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-11-基]苯基}(RS)(甲基)-λ^{4}-亚硫基]-4-甲基苯磺酰胺

[0162]

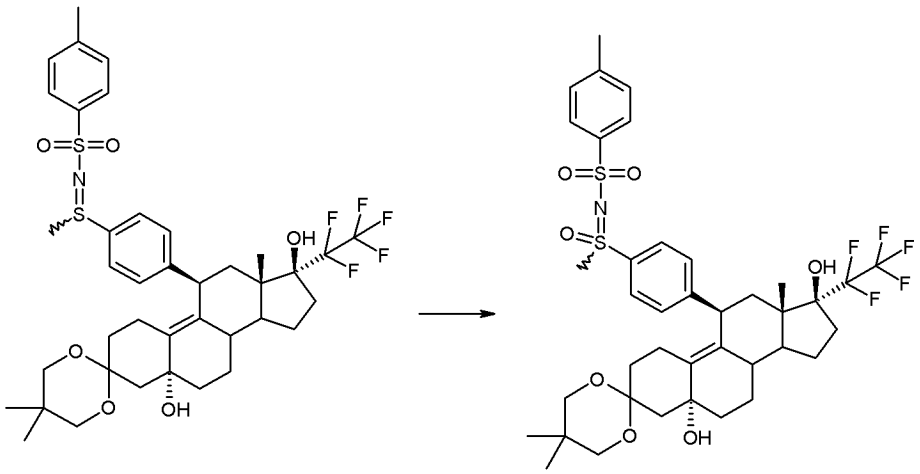


[0163] 将 3g 实施例 1b) 中所述的物质悬浮于 80ml 乙腈中。加入 1.64g 三水合氯胺 -T，并在 23℃下持续搅拌 20 小时。然后用 70ml 二氯甲烷稀释反应混合物。滤出析出的氯化钠，然后真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到 3.16g 标题化合物。

[0164] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ = 7.74d(2H)；7.49d(2H)；7.38d(2H)；7.18d(2H)；4.40s(1H)；4.33dbr(1H)；3.40-3.70m(4H)；2.80(3H)；2.37s(3H)，1.05s(3H)；0.89s(3H)；0.45s(3H)（非对映异构体的混合物）。

[0165] b)N-[{4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17- 二 羟 基 -5 ′ ,5 ′ ,13- 三 甲 基 -17-（五氟乙基）-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17- 十四氢螺 [环戊二烯并 [a] 菲 -3,2′ -[1,3] 二氧杂环己烷]-11- 基] 苯基 }(RS)（甲基）氧化 -λ^6- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺

[0166]

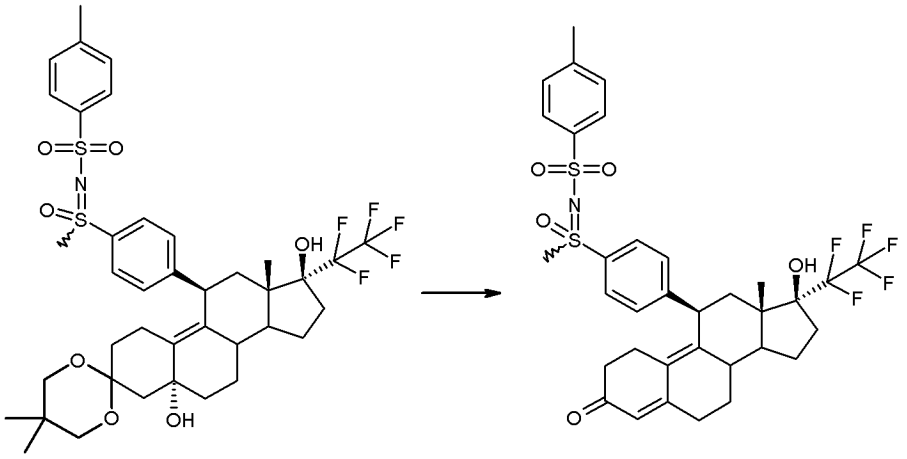


[0167] 将 3.16g 7a) 中得到的化合物溶解于 2.5ml 乙腈和 1.6ml 甲醇中。加入 1.22g 碳酸钠和 2.34ml 30％过氧化氢溶液。然后在 23℃下搅拌 2.5 小时。然后将反应混合物倒入水中。用二氯甲烷萃取数次。用饱和的氯化钠水溶液洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥，并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到 2.56g 标题化合物。

[0168] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ = 7.78-8.00m(4H)；7.51d(2H)；7.31d(2H)；4.50s(1H)；4.44dbr(1H)；3.45-3.67m(7H)；2.46s(3H)；1.09s(3H)；0.91s(3H)；0.51s(3H)（非对映异构体的混合物）。

[0169] c)N-[{4-[(11β,17β)-17- 羟 基 -3- 氧 代 -17-（五 氟 乙 基 ）雌 -4,9- 二 烯 -11- 基] 苯基 }(RS)（甲基）氧化 -λ^6- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺

[0170]

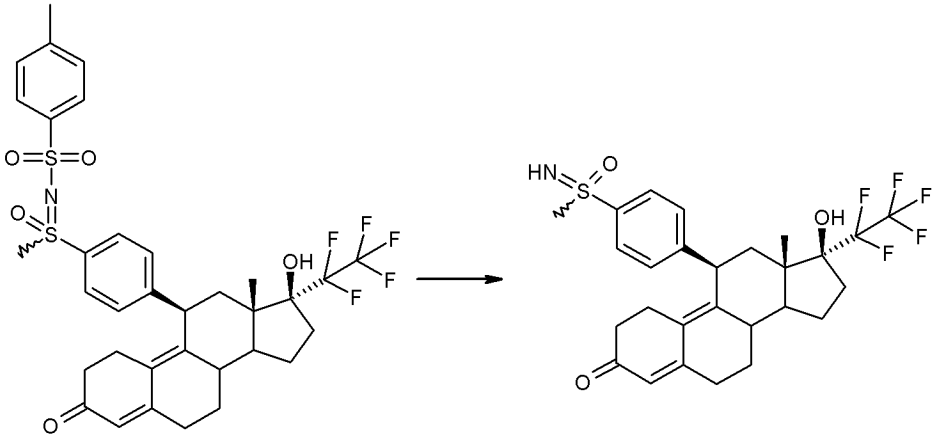


[0171] 按照实施例 1c) 中的操作，通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应，由 2.72g7b) 中制备的化合物制备 2.2g 标题化合物。

[0172] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$))：δ = 7.95d(2H)；7.86d(2H)；7.45d(2H)；7.28d(2H)；5.81sbr(1H)；4.51dbr(1H)；3.41s(3H)；2.40s(3H)；0.51s(3H)(非对映异构体的混合物)。

[0173] 实施例 8：(11β，17β)-17- 羟基 -11-[4-(RS- 甲基亚氨基亚磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0174]

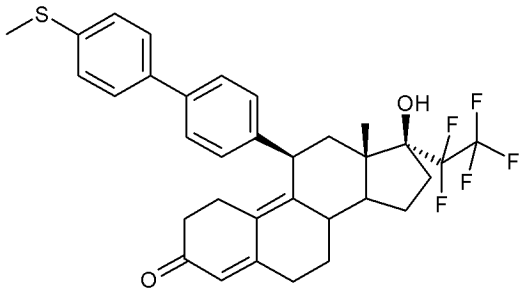


[0175] 将 500mg 实施例 7c) 中制备的化合物溶解于 10ml 氯仿中。在 0℃下加入 1.15ml 浓硫酸，并在 0℃下搅拌 7 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。然后通过加入 5% NaOH 将其调节为碱性。用二氯甲烷萃取数次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相数次，用硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到 306mg 标题化合物。

[0176] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ = 7.91d(2H)；7.39d(2H)；5.81sbr(1H)；4.50dbr(1H)；3.12s(3H)+3.10s(3H)；0.56s(3H)+0.40s(3H)(非对映异构体的混合物)。

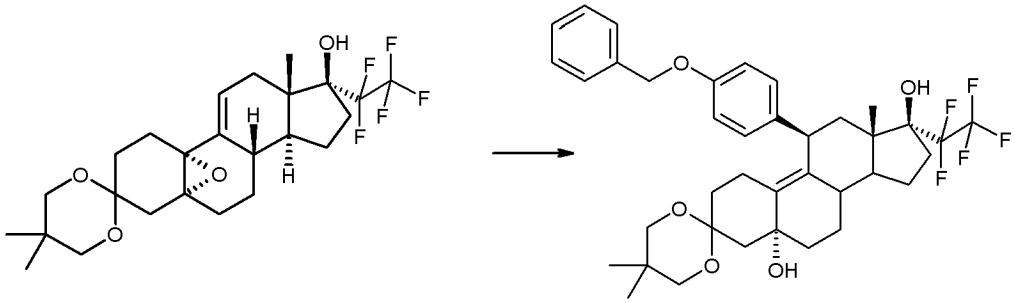
[0177] 实施例 9：(11β，17β)-17- 羟基 -11-[4'-(甲硫基) 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0178]



[0179] a)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(苄氧基)苯基]-5′,5′,13-三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-5,17(4H)-二醇

[0180]

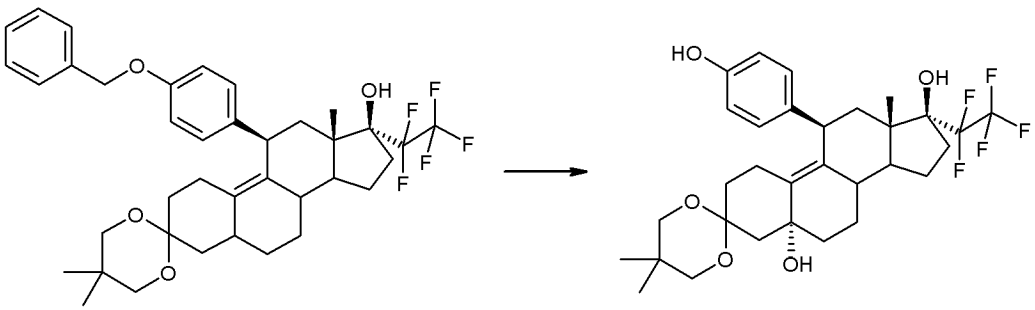


[0181] 在搅拌的同时将2.47g镁屑悬浮于5ml THF中并加入50μl二溴乙烷。在65℃下向该悬浮液中缓慢加入26.7g 1-溴-4-(苯基甲氧基)苯在115mlTHF中的溶液。将得到的溶液冷却至0℃。向其中加入301mg CuCl。在0℃下搅拌10分钟,然后缓慢加入10g实施例1a)中所述的物质在70ml THF中的溶液。在搅拌下使反应混合物在约3小时的时间内温热至23℃,然后在此温度下再搅拌10小时。然后在外部冷却下,向反应混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液。再搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯萃取数次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相,并用硫酸钠干燥。通过硅胶色谱纯化粗产物,随后从二氯甲烷和二异丙醚的混合物中结晶。得到9.7g标题化合物。

[0182] ^{1}H-MR(400MHz,$CDCl_3$):δ = 7.30-7.50m(5H);7.12d(2H);6.88d(2H);5.02s(2H);4.43s(1H);4.28dbr(1H);3.50-3.60m(3H);3.42d(1H);1.06s(3H);0.87s(3H);0.56s(3H)。

[0183] b)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(苄氧基)苯基]-5′,5′,13-三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-5,17(4H)-二醇

[0184]



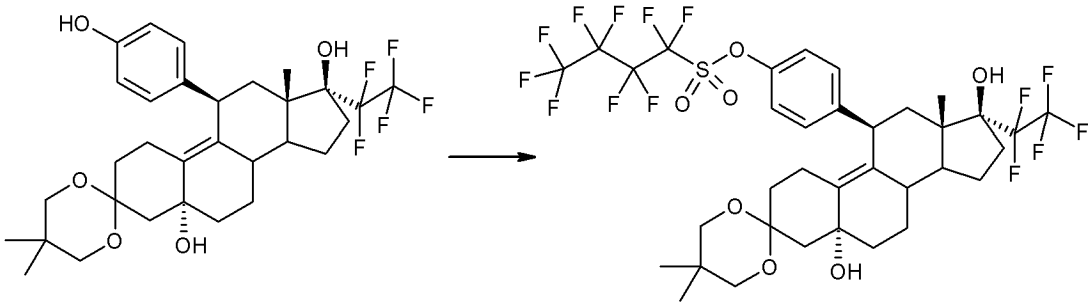
[0185] 向9.72g 9a)中所述的物质在100ml甲醇中的溶液中加入5.53g甲酸铵和972mg

钯炭（10％）。在23℃下搅拌2小时，然后用 Celite®过滤。真空浓缩滤液。得到8.5g粗产物，不经纯化直接用于下一阶段。

[0186] ^{1}H-MR(300MHz，$CDCl_3$)：δ ＝7.05d(2H)；6.70d(2H)；4.43sbr(1H)；4.27dbr(1H)；3.50-3.58m(3H)；3.41sbr(1H)；1.94s(3H)；0.86s(3H)；0.54s(3H)。

[0187] c)4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-二羟基-5′，5′，13-三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十四氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-11-基]苯基-1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯

[0188]

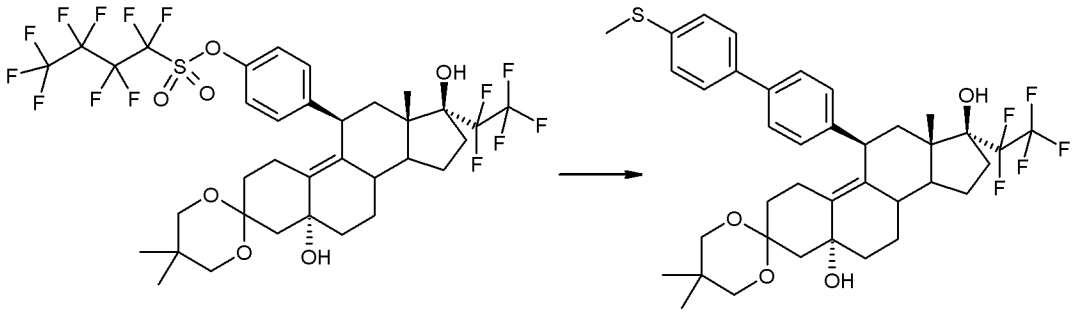


[0189] 在0℃下向9.16g 9b)中所述的化合物在100ml无水THF中的溶液中加入14.64ml正丁基锂在己烷中的1.6摩尔浓度的溶液。在0℃下搅拌30分钟，然后缓慢加入5.62ml全氟丁烷-1-磺酰氟。然后在0℃下再搅拌1.5小时。然后将反应混合物倒入300ml饱和碳酸氢钠溶液和90ml 2N氢氧化钠溶液的混合物中。搅拌45分钟，然后用乙酸乙酯萃取数次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥。通过硅胶色谱纯化得到的粗产物。得到10.1g标题化合物。

[0190] ^{1}H-MR(400MHz，$CDCl_3$)：δ ＝7.28d(2H)；7.18d(2H)；4.42s(1H)；4.34dbr(1H)；3.50-3.58m(3H)；3.42d(1H)；1.05s(3H)；0.86s(3H)；0.50s(3H)。

[0191] d)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5′，5′，13-三甲基-11-[4′-(甲硫基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-5,17(4H)-二醇

[0192]



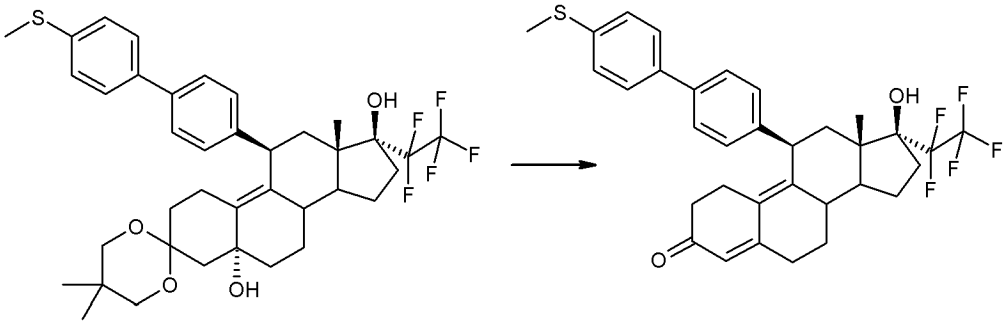
[0193] 向1.2g 9c)中所述的化合物在12ml甲苯和6ml乙醇的混合物的溶液中加入2ml 2摩尔浓度的碳酸钠水溶液、131mg氯化锂、240mg 4-(甲硫基)苯基硼酸和192mg四(三苯基膦)钯。然后煮沸回流2小时。然后向反应混合物中加入乙酸乙酯和水的混合物。用乙酸乙酯萃取数次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥，并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到927mg标题化合物。

[0194] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ ＝7.45-7.55m(4H)；7.30d(2H)；7.27d(2H)；

4.45s(1H) ;4.35dbr(1H) ;3.40-3.60m(4H) ;2.50s(3H) ;1.07s(3H) ;0.97s(3H) ;0.58s(3H)。

[0195] e)(11β,17β)-17-羟基-11-[4′-(甲硫基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

[0196]

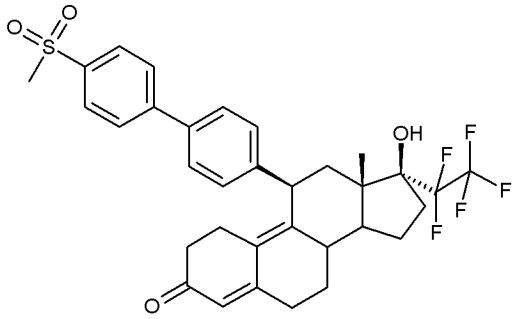


[0197] 按照实施例1c)中的操作,通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应,由120mg9d)中制备的化合物制备82mg标题化合物。

[0198] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ = 7.45-7.58m(4H) ;7.30d(2H) ;7.24d(2H) ;5.80sbr(1H) ;4.50dbr(1H) ;2.50s(3H) ;0.62s(3H)。

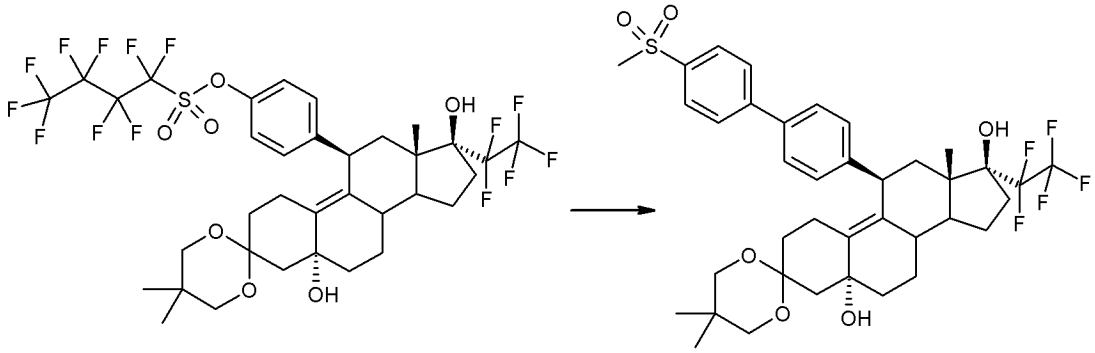
[0199] 实施例10:(11β,17β)-17-羟基-11-[4'-(甲基磺酰基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮

[0200]



[0201] a)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5′,5′,13-三甲基-11-[4′-(甲基磺酰基)联苯-4-基]-17-(五氟乙基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-5,17(4H)-二醇

[0202]



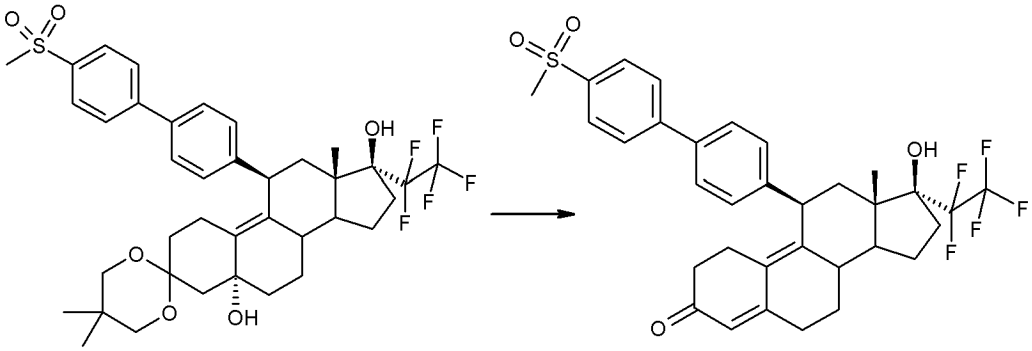
[0203] 按照实施例9d)中的操作,在四(三苯基膦)钯、氯化锂、2摩尔浓度的碳酸钠水溶液的存在下,在甲苯和乙醇的混合物中,由500mg实施例9c)中所述的化合物和(4-甲基磺

酰基苯基）硼酸制备 256mg 标题化合物。

[0204] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.03d(2H)；7.80d(2H)；7.58d(2H)；7.39d(2H)；4.48s(1H)；4.45dbr(1H)；3.45-3.65m(4H)；3.12s(3H)；1.10s(3H)；0.91s(3H)；0.62s(3H)。

[0205] b)(11β，17β)-17- 羟基 -11-[4'-(甲基磺酰基) 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0206]

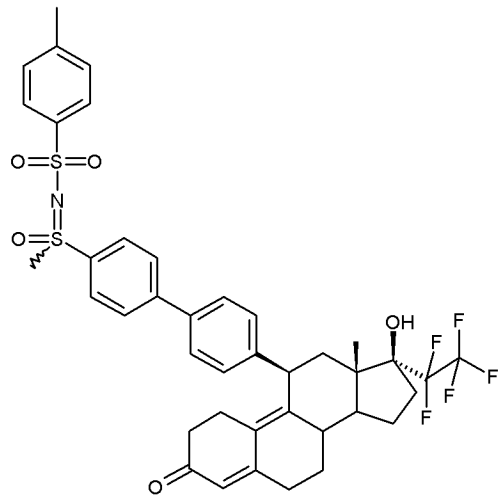


[0207] 按照实施例 1c) 中的操作，通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应，由 110mg10a) 中制备的化合物制备 62mg 标题化合物。

[0208] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.00d(2H)；7.75d(2H)；7.55d(2H)；7.30d(2H)；5.80sbr(1H)；4.50dbr(1H)；3.09s(3H)；0.65s(3H)。

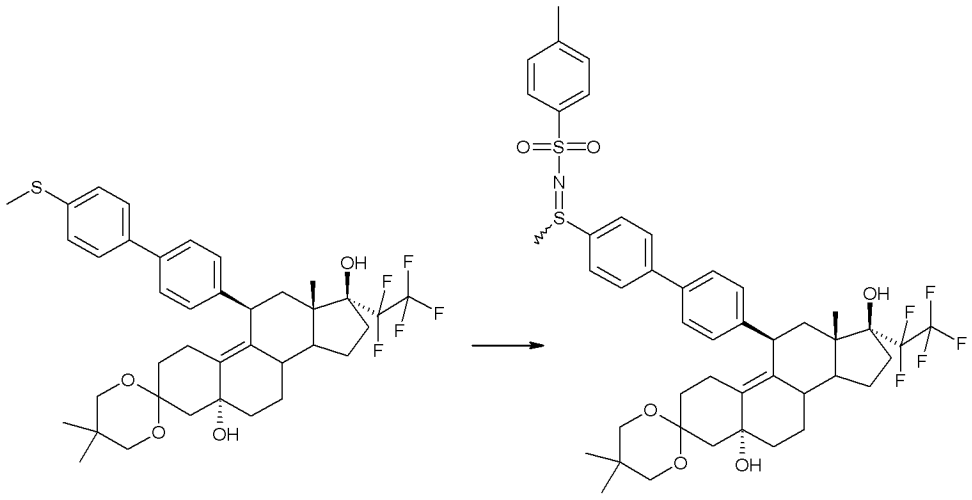
[0209] 实施例 11：N-[{4'-[(11β，17β))-17- 羟基 -3- 氧代 -17-(五氟乙基) 雄 -4,9- 二烯 -11- 基] 联苯 -4- 基 }(RS)(甲基)- 氧化 -λ^6- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺

[0210]



[0211] a)N-[{4′-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17- 二羟基 -5′,5′,13- 三甲基 -17-(五氟乙基)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17- 十四氢螺 [环戊二烯并 [a] 菲 -3,2′-[1,3] 二氧杂环己烷]-11- 基] 联苯 -4- 基 }(RS)(甲基)-λ^4- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺

[0212]

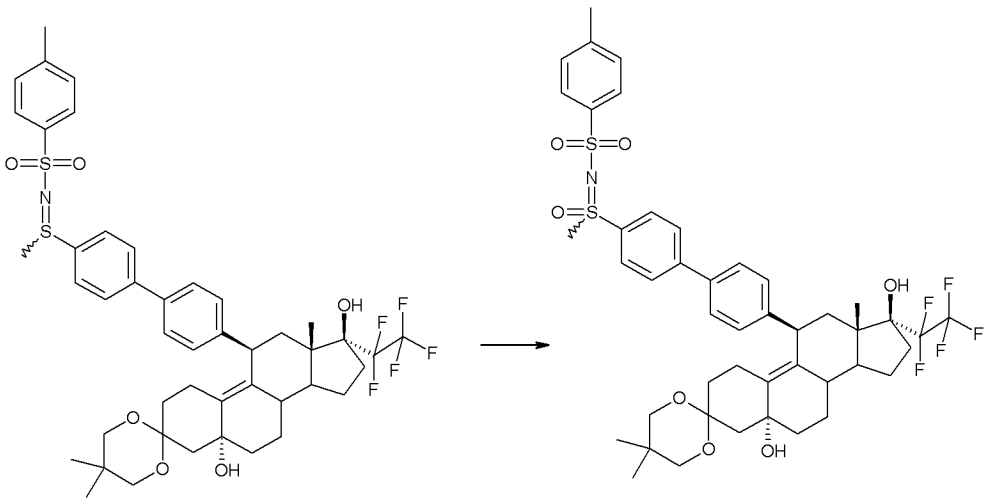


[0213] 按照实施例 7a) 中的操作，由 800mg 实施例 9d) 中制备的化合物与三水合氯胺 -T 在乙腈中制备 715mg 标题化合物。

[0214] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.65-7.80(6H) ;7.47d(2H) ;7.30d(2H) ; 7.18d(2H) ;4.45s(1H) ;4.39dbr(1H) ;3.40-3.60m(4H) ;2.87(3H) ;2.35s(3H),1.03s(3H) ; 0.87s(3H) ;0.56s(3H)(非对映异构体的混合物)。

[0215] b)N-[{4 ′ -[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17- 二 羟 基 -5 ′ ,5 ′ ,13- 三 甲 基 -17-(五氟乙基)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17- 十四氢螺 [环戊二烯并 [a] 菲 -3,2′ -[1,3] 二氧杂环己烷]-11- 基] 联苯 -4- 基 }(RS)(甲基)- 氧化 -λ^6- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺

[0216]

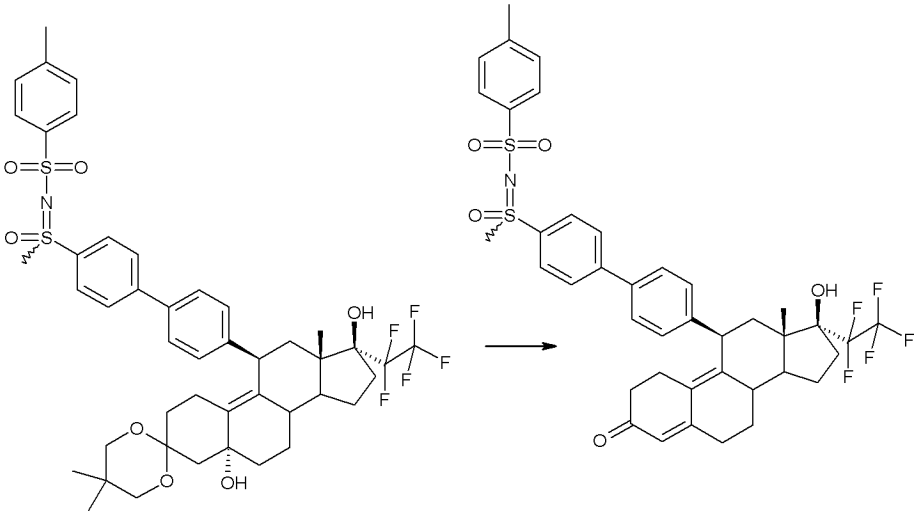


[0217] 按照实施例 7b) 中的操作，通过在乙腈和甲醇的混合物中与 30％过氧化氢溶液和碳酸钠反应，由 709mg 实施例 11a) 中得到的化合物得到 638mg 标题化合物。

[0218] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ = 8.04d(2H) ;7.87d(2H) ;7.78d(2H) ;7.50d(2H) ; 7.35d(2H) ;7.27d(2H) ;4.46s(1H) ;4.40dbr(1H) ;3.40-3.60m(4H) ;3.46s(3H) ; 2.39s(3H) ;1.07s(3H) ;0.87s(3H) ;0.56s(3H)(非对映异构体的混合物)。

[0219] c)N-[{4’-[(11β,17β))-17- 羟 基 -3- 氧 代 -17-(五 氟 乙 基) 雌 -4,9- 二烯 -11- 基] 联苯 -4- 基 }(RS)(甲基)- 氧化 -λ^6- 亚硫基]-4- 甲基苯磺酰胺

[0220]

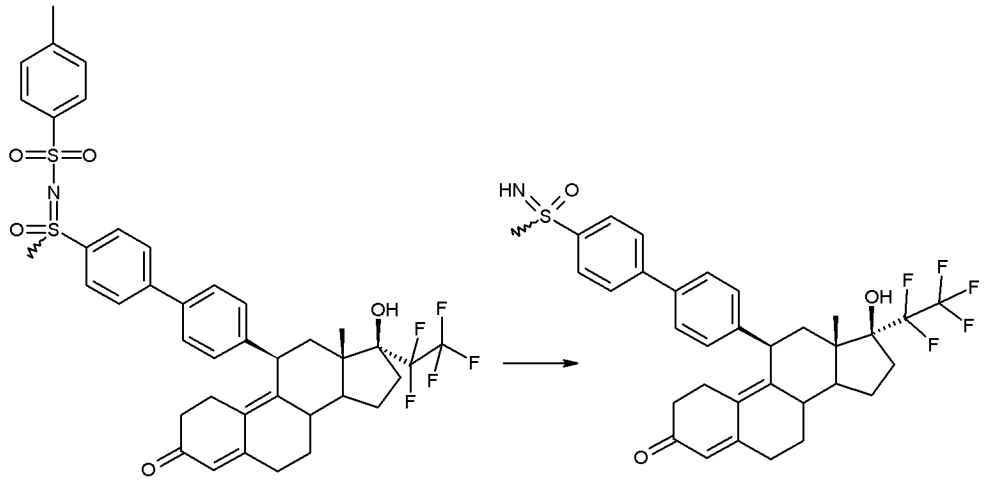


[0221] 按照实施例 1c) 中的操作，通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应，由 633mg11b) 中制备的化合物制备 523mg 标题化合物。

[0222] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.06d(2H)；7.87d(2H)；7.78d(2H)；7.52d(2H)；7.20-7.35m(4H)；5.80sbr(1H)；4.51dbr(1H)；3.45s(3H)；2.39s(3H)；0.62s(3H)(非对映异构体的混合物)。

[0223] 实施例 12：(11β，17β)-17- 羟基 -11-[4'-(RS- 甲基亚氨基亚磺酰基) 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0224]

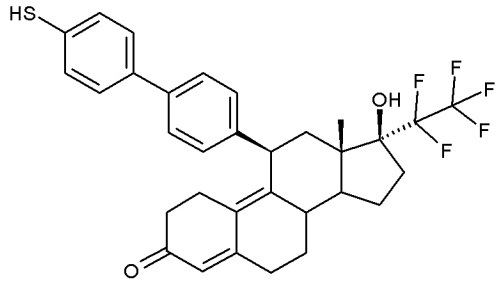


[0225] 按照实施例 8 中的操作，通过在氯仿中与浓硫酸反应，由 500mg 实施例 11c) 中制备的化合物得到 325mg 标题化合物。

[0226] ^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ = 8.07d(2H)；7.74d(2H)；7.55d(2H)；7.30d(2H)；5.80sbr(1H)；4.51dbr(1H)；3.15s(3H)；0.64s(3H)(非对映异构体的混合物)。

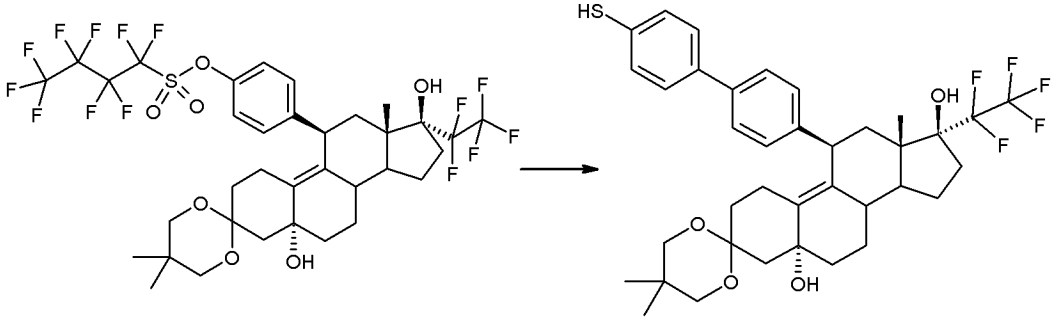
[0227] 实施例 13：(11β，17β)-17- 羟基 -17-(五氟乙基)-11-(4'- 巯基联苯 -4- 基)- 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮

[0228]



[0229] a)(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5′,5′,13-三甲基-17-(五氟乙基)-11-(4′-巯基联苯-4-基)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十二氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-5,17(4H)-二醇

[0230]

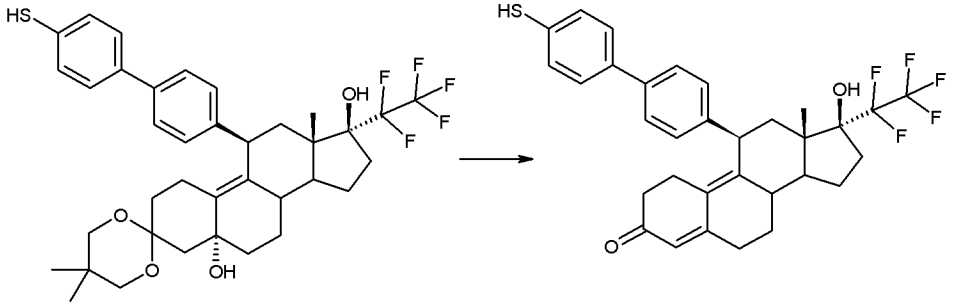


[0231] 按照实施例9d)中的操作,在四(三苯基膦)钯、氯化锂、2摩尔浓度的碳酸钠水溶液的存在下,在甲苯和乙醇的混合物中,由1g实施例9c)中所述的化合物和(4-巯基苯基)硼酸制备478mg标题化合物。

[0232] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ = 7.14-7.32m(8H);4.42s(1H);4.30dbr(1H);3.40-3.60m(4H);1.05s(3H);0.88s(3H);0.54s(3H)。

[0233] b)(11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4'-巯基联苯-4-基)雌-4,9-二烯-3-酮

[0234]

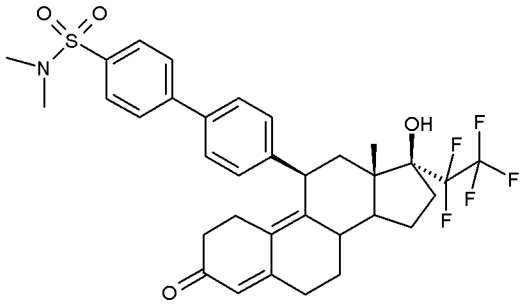


[0235] 按照实施例1c)中的操作,通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应,由200mg13a)中制备的化合物制备103mg标题化合物。

[0236] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ = 7.20-7.38m(6H);7.11d(2H);5.78sbr(1H);4.42dbr(1H);0.61s(3H)。

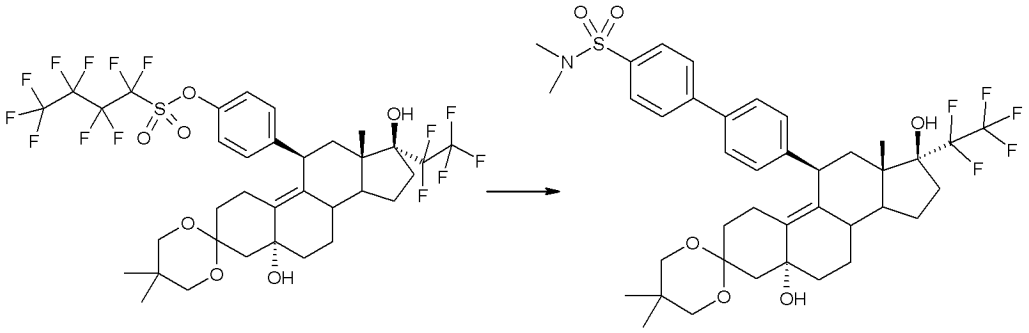
[0237] 实施例14:4′-[(11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]-N,N-二甲基联苯-4-磺酰胺

[0238]



[0239] a)4′ -[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-二羟基-5′,5′,13-三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十四氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-11-基]-N,N-二甲基联苯-4-磺酰胺

[0240]

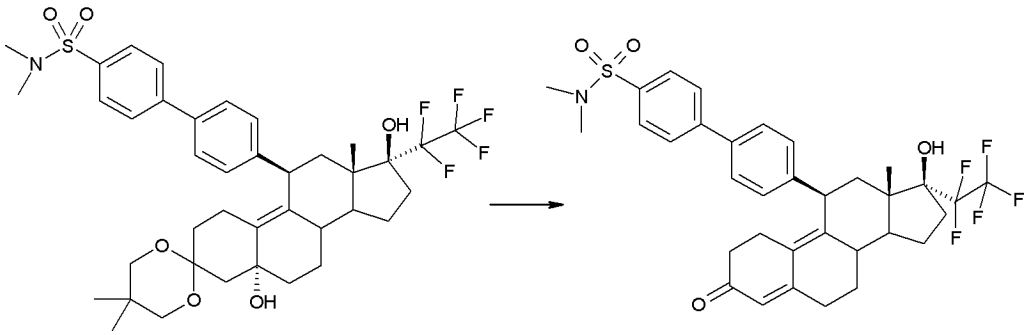


[0241] 按照实施例9d)中的操作,在四(三苯基膦)钯、氯化锂、2摩尔浓度的碳酸钠水溶液的存在下,在甲苯和乙醇的混合物中,由300mg实施例9c)中所述的化合物和[4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯基]硼酸制备235mg标题化合物。

[0242] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ = 7.83d(2H);7.73d(2H);7.52d(2H);7.33d(2H);4.47s(1H);4.39dbr(1H);3.40-3.60m(4H);2.75s(6H);1.06s(3H);0.88s(3H);0.57s(3H)。

[0243] b)4′-[(11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]-N,N-二甲基联苯-4-磺酰胺

[0244]

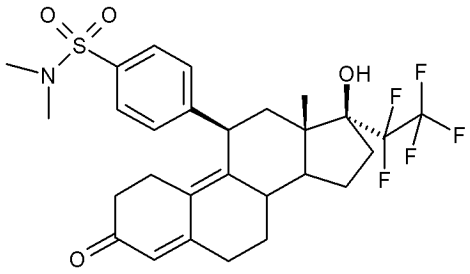


[0245] 按照实施例1c)中的操作,通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应,由230mg14a)中制备的化合物制备113mg标题化合物。

[0246] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ = 7.83d(2H);7.72d(2H);7.55d(2H);7.30d(2H);5.80sbr(1H);4.52dbr(1H);2.75s(6H);0.64s(3H)。

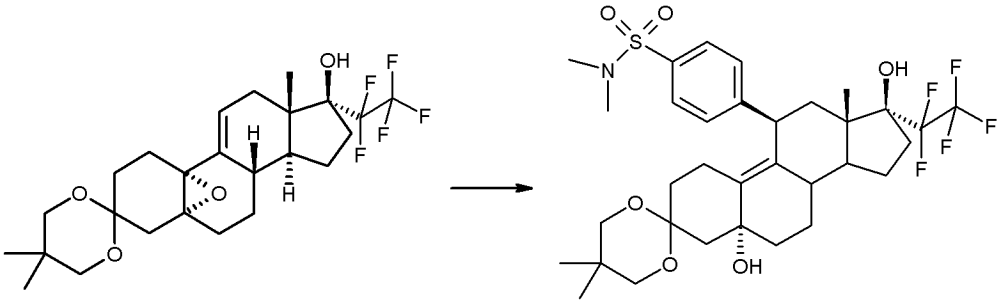
[0247] 实施例15:4-[(11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0248]



[0249] a)4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-二羟基-5′,5′,13-三甲基-17-(五氟乙基)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-十四氢螺[环戊二烯并[a]菲-3,2′-[1,3]二氧杂环己烷]-11-基]-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0250]

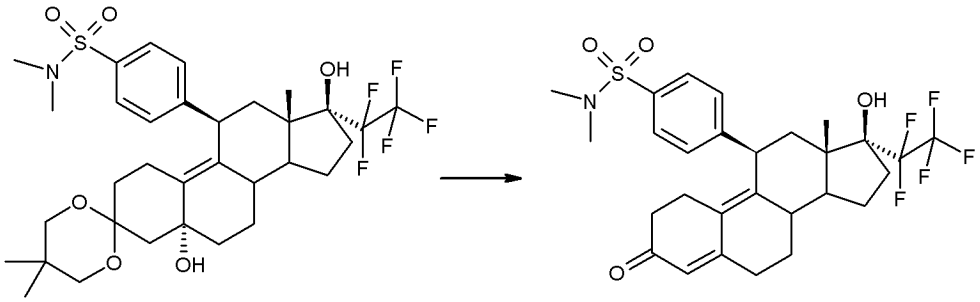


[0251] 在冷却(-10℃)下,用10ml THF稀释5.1ml二异丙基氯化镁在乙醚中 的2摩尔浓度的溶液。然后在-10℃下在30分钟的时间内滴加8.12ml正丁基锂在己烷中的2.5摩尔浓度的溶液。再搅拌2小时,然后加入15.1mgCuCl。再搅拌5分钟,然后加入500mg实施例1a)中所述的物质在5ml THF中的溶液。在-10℃下再搅拌3小时,然后缓慢加热至23℃。在23℃下再搅拌12小时。然后在外部冷却下,向反应混合物中加入饱和NH_4Cl水溶液。再搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯萃取数次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相,用硫酸钠干燥。通过硅胶色谱纯化粗产物。得到214mg标题化合物。

[0252] ^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ = 7.65d(2H);7.40d(2H);4.45s(1H);4.38dbr(1H);3.40-3.60m(4H);2.69s(6H);1.03s(3H);0.89s(3H);0.49s(3H)。

[0253] b)4-[(11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-11-基]-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0254]



[0255] 按照实施例1c)中的操作,通过在甲醇中与半浓缩硫酸反应,由100mg15a)中制备的化合物制备74mg标题化合物。

[0256] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ = 7.69d(2H);7.38d(2H);5.80sbr(1H);4.04dbr(1H);2.68s(6H);0.52s(3H)。

[0257] 实施例 16：在具有人孕酮 A 或孕酮 B 受体和 MTV-LUC 报道基因构建体（reporter construct）的人神经母细胞瘤细胞（SK-N-MC 细胞）的稳定转染子中的孕酮受体拮抗作用

[0258] 在不存在测试化合物（阴性对照）或存在递增量的各测试化合物（0.01nmol/l、0.1nmol/l、1nmol/l、10nmol/l、100nmol/l 和 1μmol/l）的情况下将已被质粒稳定地转染的 SK-N-MC 细胞（人神经母细胞瘤细胞）温育 24 小时以测定激动效能，所述质粒表达人孕酮受体 B（pRChPR-B-neo）或人孕酮受体 A（pRChPR-A-neo）和报道基因构建体（pMMTV-LUC）。作为报道基因诱导的阳性对照，用合成助孕素普美孕酮（0.01nmol/l、0.1nmol/l、1nmol/l、10nmol/l、100nmol/l 和 1μmol/l）处理该细胞。为了测定拮抗活性，用 0.1nmol/l 普美孕酮并另外用递增量的各测试化合物（0.01nmol/l、0.1nmol/l、1nmol/l、10nmol/l、100nmol/l 和 1μmol/l）处理该细胞。在细胞溶解液中测定 LUC 报道基因（LUC ＝荧光素酶）的活性，并测量为 RLU（相对光单位）。以效能百分比和 EC_{50} 或 IC_{50} 浓度给出所有的测量值。

[0259] 与测试化合物一起测试作为比较化合物的 11β-(4- 乙酰基苯基)-20,20,21,21,21- 五氟 -17- 羟基 -19- 去甲 -17α- 孕 -4,9- 二烯 -3- 酮和 20,20,21,21,21- 五氟 -17- 羟基 -11β-[4-（羟基乙酰基）苯基]-19- 去甲 -17α- 孕 -4,9- 二烯 -3- 酮，其非常有效并因此为 WO 98/34947 和 WO 2008/058767 中的优选实施例。

[0260] a) 激动活性：

[0261] 所述测试化合物均未表现出激动活性。

[0262] b) 拮抗活性：

[0263] 全部所述化合物均表现出 100％拮抗效能。

[0264] 表 1 提供了所述化合物的拮抗效能。

[0265]

化合物	孕酮受体 A (PR-A)		孕酮受体 B (PR-B)	
	效力 **(potency)** IC_{50} [nmol/l]	效能 **(efficacy)** [%]	效力 IC_{50} [nmol/l]	效能 [%]
11β-(4-乙酰基苯基)-20,20,21,21,21-五氟-17-羟基-19-去甲-17α-孕-4,9-二烯-3-酮	0.014	100	0.02	100
20,20,21,21,21-五氟-17-羟基-11β-[4-(羟基乙酰基)苯基]-19-去甲-17α-孕-4,9-二烯-3-酮	0.18	100	0.28	100
实施例 1	0.011	100	0.012	100
实施例 2	0.01	100	0.01	100
实施例 3	0.11	100	0.12	100
实施例 4	0.096	100	0.087	100
实施例 5	0.1	100	0.09	100
实施例 6	0.2	100	0.23	100
实施例 7	1.0	100	0.8	100
实施例 8	0.9	100	0.9	100
实施例 9	0.01	100	0.01	100
实施例 10	0.011	100	0.013	100
实施例 11	0.01	100	0.01	100
实施例 12	0.08	100	0.08	100
实施例 13	0.072	100	0.072	100
实施例 14	0.01	100	0.01	100
实施例 15	0.1	100	0.2	100

[0266] 实施例 17 :雌性大鼠的流产试验

[0267] 孕酮或孕酮受体的作用是哺乳动物中成功的妊娠或怀孕的基本前提。对交配后 5 至 7 天的怀孕大鼠（每组 6 只大鼠）测试本发明化合物的孕酮拮抗 活性，对所述大鼠使用常规的舍饲和喂养条件。

[0268] 在成功的辅助交配后，将怀孕的动物（在怀孕第一天＝ d1 p. c 的阴道涂片中存在精子）随机地分为治疗组和对照组。然后在第 5 至 7 天 (d5-d7 p. c) 使每个动物每天皮下或口服接受 0. 15mg/kg ;0. 5mg/kg ;1. 5mg/kg 或 5mg/kg 的测试化合物或 1. 0ml/kg 的载体（苯甲酸苄酯 / 蓖麻油 :1+4[v/v]）。

[0269] 在第 9 天 (d9p. c) 进行解剖。作为孕酮受体拮抗作用的特征，检查子宫的着床部位的存在。在第 9 天 (d9p. c) 完全不存在着床部位或存在病理的、出血的或具有其它异常的着床部位被评价为流产。表 3 中显示了测试结果。

[0270] 表 3 :大鼠的结果（早期妊娠的终止）

[0271]

测试化合物	日剂量 [mg/kg]皮下注射或口服	流产率 [%]
载体		0
实施例 1 (11β,17β)-17-羟基-11-[4-(甲硫基)苯基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮	0.5	80
	1.5	100
	5.0	100
实施例 4 (11β,17β)-17-羟基-11-[4-(甲基磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮	0.15	40
	0.5	100
	1.5	100
	5.0	100
实施例 8 (11β,17β)-17-羟基-11-[4-(RS-甲基亚氨基亚磺酰基)苯基]-17-(五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮	0.15	40
	0.5	100
	1.5	100
	5.0	100

[0272] 实施例 18) :(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮和 (11β,17β)-17- 羟基 -11-[4′ -(甲基磺酰基)- 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮在人肝微粒体 (HLM) 中的代谢稳定性

[0273] 使用分离的人肝微粒体 (HLM) 评价通式 I 化合物的代谢稳定性。

[0274] 在 37℃下，使用 2.4ml HLM 溶液（蛋白质含量 0.5mg/ml）、30μl 测试化合物（终浓度 1μM) 和 0.6ml 辅因子混合物（= 3IU 葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶、14.6mg 葡萄糖 -6- 磷酸、1.2mg NADP 的 NADPH 生成体系）在 100mM pH7.4 的磷酸盐缓冲液中进行温育。在 6 个时间点 (2-60 分钟）采样，使用等体积的甲醇沉淀，并通过 LC-MS/MS 分析测定上清液中所用测试物质的回收。可由所述物质的分解所测定的半衰期计算该物质在肝微粒体制剂中的固有清除率。基于此，可联合根据充分搅拌模型的各种生理学特征预测关于 I 相反应的体内（代谢）清除率。相应预测的测试化合物 (11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮和 (11β,17β)-17- 羟基 -11-[4′ -(甲基磺酰基)- 联苯 -4- 基]-17-(五氟乙基) 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮的人体内（代谢）清除率非常低，分别为 0.1L/h/kg 和＜ 0.01L/h/kg。

[0275] 实施例 19) :(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-(甲基磺酰基) 苯基]-17-(五氟乙

基）雌 -4,9- 二烯 -3- 酮在 Caco-2 细胞中的渗透

[0276] 为了渗透研究，在 37℃以及 5％ CO_2 和 95％空气湿度下，在细胞培养基（1.5ml）中，在 12 孔细胞培养板中的 Transwell Clear 滤芯（聚酯；孔径 0.4μm）上培养细胞计数为 300000 个细胞 /ml 的 Caco-2 细胞至少 14 天。在测试前，为了验证细胞单层的“紧密度”而测定经上皮电阻（TEER 值），其必须大于 300Ωcm^2。然后用热的传递缓冲液（transport buffer，顶端 0.5ml，底外侧 1.5ml）替代所述细胞培养基，并使细胞在其中平衡 5 分钟。在 2μM 的物质浓度下一式两份地进行渗透性测试。在实验的开始，从顶端区室取出 100μl(Ap0min)，并立即向其中加入 100μl 冰冷的终止溶液（stoppingsolution）。在轻柔振摇下，在 37℃下温育所述过滤器 90 分钟，然后再从顶侧（Ap90min）取出 100μl 并从底外侧（Bas90min）取出 400μl，且在每种情况下加入等体积的终止溶液。用 4 倍体积的终止溶液 / 传递缓冲液（1+1）进一步稀释样品，然后在 -20℃下沉淀过夜，并通过 LCMS/MS 分析上清液。由下式计算所述物质的 Papp 值。

[0277]

$$Papp = \frac{V_{res}}{A \cdot C_{t0,don}} \bullet \frac{\Delta C_{res}}{\Delta t}$$

[0278] V_{res}：受体侧的缓冲液体积；A：过滤器面积＝ 1cm^2；$C_{t0,don}$：供体侧的物质浓度；$\Delta C_{res}/\Delta t$：受体侧物质浓度随时间的变化

[0279] 在此项测定中，(11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-（甲基磺酰基）苯基]-17-（五氟乙基）雌 -4,9- 二烯 -3- 酮表现出 104nm/s 的极高渗透性。

[0280] 实施例 20）：对麻醉的小猎犬的心血管系统（包括 ECG）的作用的研究

[0281] 将溶解于 PEG 400 和 HP-β-CD(60％ PEG 400,40％ HP-β-CD 30％）混合物中的 (11β,17β)-17- 羟基 -11-[4-（甲基磺酰基）苯基]-17-（五氟乙基）雌 -4,9- 二烯 -3- 酮静脉内给药至麻醉的雌性小猎犬。所述犬的体重大于 9kg。每组治疗 3 只犬，且另外有 3 只犬在对照组。在 3 次连续输注中给药 0.1mg/kg；0.33mg/kg 和 1mg/kg 该物质，每次 30 分钟。载体的最大量为 30 分钟 0.4ml/kg。在不同的时间点从所述动物中取血样。在第三次输注的终点的最高血浆水平（全部 3 只动物的平均值）为 1650ng/ml。

[0282] 在测试的剂量范围内，与对照相比，未观察到对心血管系统的生物相关效应（市动脉压、全身动脉血压、心率、ECG)。