



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201103547 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099118274

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/56 (2006.01)**

C07J3/00 (2006.01)

A61P5/32 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/04 歐洲專利局

09075249.4

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)

德國

(72)發明人：鮑爾曼 羅福 BOHLMANN, ROLF (DE)；亨瑞奇 尼可拉斯 HEINRICH, NIKOLAUS (DE)；賀伯納 珍 HUEBNER, JAN (DE)；凱司喬 喬治 KETTSCHAU, GEORG (DE)；昆緒 赫爾曼 KUENZER, HERMANN (DE)；立爾諾 飛利普 LIENAU, PHILIP (DE)；吉瑞許 麥可 GERISCH, MICHAEL (DE)；慕勒 塞克 MUELLER, SILKE (DE)；朗 戴特 LANG, DIETER (DE)；丹拿 科斯登 DENNER, KARSTEN (DE)；山德 麥可 SANDER, MICHAEL (DE)；霍夫曼 珍斯 HOFFMANN, JENS (DE)；溫特曼托 提姆 WINTERMANTEL, TIM (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 66 頁

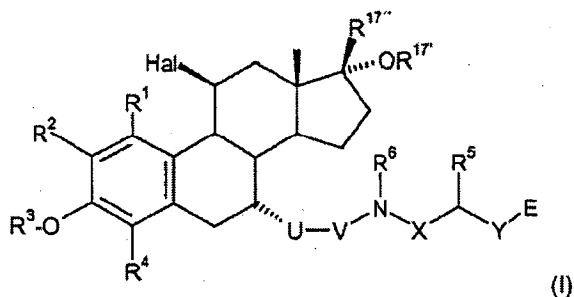
(54)名稱

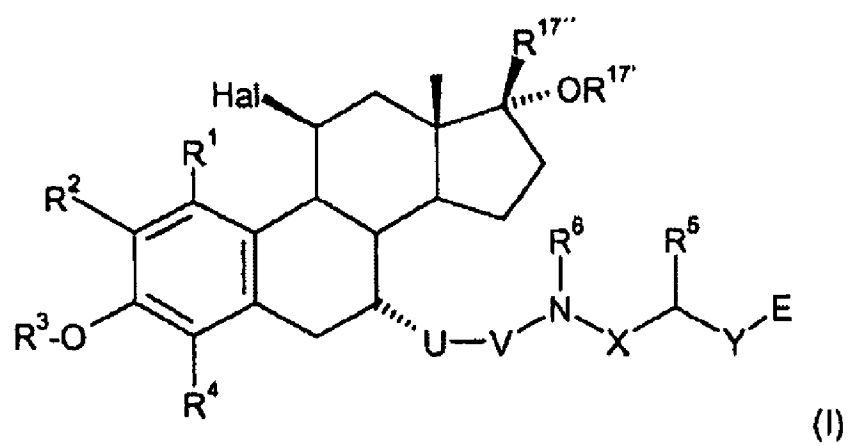
17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯

17 β -ALKYL-17 α -OXY-OESTRATRIENES

(57)摘要

本發明係關於一種式(I)17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯、其製備方法、17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯於製備藥物上之用途及一種包含此等化合物之醫藥製劑。







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201103547 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099118274

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 04 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/56 (2006.01)**

C07J3/00 (2006.01)

A61P5/32 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/04 歐洲專利局

09075249.4

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)

德國

(72)發明人：鮑爾曼 羅福 BOHLMANN, ROLF (DE)；亨瑞奇 尼可拉斯 HEINRICH, NIKOLAUS (DE)；賀伯納 珍 HUEBNER, JAN (DE)；凱司喬 喬治 KETTSCHAU, GEORG (DE)；昆緒 赫爾曼 KUENZER, HERMANN (DE)；立爾諾 飛利普 LIENAU, PHILIP (DE)；吉瑞許 麥可 GERISCH, MICHAEL (DE)；慕勒 塞克 MUELLER, SILKE (DE)；朗 戴特 LANG, DIETER (DE)；丹拿 科斯登 DENNER, KARSTEN (DE)；山德 麥可 SANDER, MICHAEL (DE)；霍夫曼 珍斯 HOFFMANN, JENS (DE)；溫特曼托 提姆 WINTERMANTEL, TIM (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 66 頁

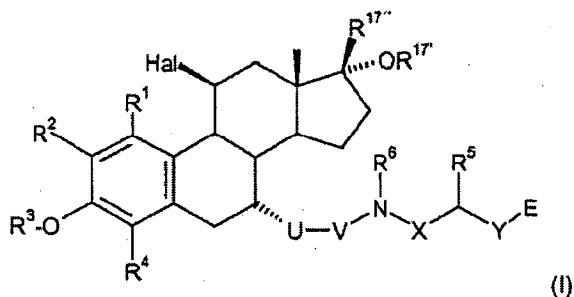
(54)名稱

17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯

17 β -ALKYL-17 α -OXY-OESTRATRIENES

(57)摘要

本發明係關於一種式(I)17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯、其製備方法、17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯於製備藥物上之用途及一種包含此等化合物之醫藥製劑。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯、其製備方法、17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯於製備藥物上之用途及一種包含此等化合物之醫藥製劑。

【先前技術】

根據本發明之化合物具有抗雌激素作用，即此等物質可對雌激素產生抑制作用。已大量闡述該等物質。

舉例而言，具有抗雌激素作用之化合物係知曉於EP 0138 504 B1。此等物質基本上為雌甾-1,3,5(10)-三烯衍生物，其在3-位置尤其經羥基或烷氧基取代，在17 α -位置經羥基取代及在17 β -位置尤其經氫或烷基取代。此外，此等化合物在7 α -位置具有烷基側鏈，其可經部份氟化且其尤其可間雜有醯胺基、胺基、胺N-氧化物、氧基、硫烷基、亞磺醯基及/或磺醯基。

WO 99/33855 A1闡述一種11 β -鹵-7 α -經取代之雌甾-1,3,5(10)-三烯，其可在3-及17-位置具有羥基。7 α -側鏈係經部份氟化之視需要不飽和之烴鏈，其間雜有胺氮原子或硫烷基、亞磺醯基或磺醯基。

其他化合物係闡述於WO 98/07740 A1中。此等係經取代之7 α -(ξ -胺基烷基)雌甾-1,3,5(10)-三烯。在3-位置，此等化合物較佳具有羥基、甲氧基或乙醯氧基，且在17 β -及/或17 α -位置其較佳具有甲基或三氟甲基。11 β -位置較佳由氟原子佔據，且7 α -位置較佳由烷基側鏈佔據，該烷基側鏈

之末端係至少部份經氟化且其間雜有胺氮原子及硫烷基、亞磺醯基或磺醯基。

WO 97/45441 A1揭示一種 7α -(5-甲基胺基戊基)雌甾-1,3,5(10)-三烯，其在3-位置及 17α -位置上具有羥基。 17β -位置可由甲基或乙炔基佔據。此外，雌甾三烯骨架之2-位置亦可經氟原子取代。

已發現，已知化合物在投與時可形成各種生物高活性代謝物。此等代謝物之形成會導致非所欲的作用及因此形成無法控制的活性譜。特定言之，可能出現副作用，或所需的主要作用(抗雌激素作用)由於自發形成的此等代謝物而變得無法控制。此外，已知化合物在經口投與時之相容性並不令人滿意。特定言之，已發現已知化合物可促進肺泡巨噬細胞的累積。

先前技術之所有抗雌激素均不具有令人滿意的口服生物利用度。此外，先前技術之抗雌激素會與細胞色素P450氧化酶相互作用。結構上最接近的先前技術形成WO 03/045972之化合物，其與根據本發明之化合物不同之處在於位置17上的非氫基團未在 α -位置附接，而在 β -位置附接，且同樣鍵結於位置17之含氧基團未附接至雌甾三烯骨架之 β -位置，而係 α -位置。

迄今為止，先前技術已背離 17β -烷基- 17α -氧基-雌甾三烯，因為有大量的跡象表明此等化合物對雌激素受體不具有高親和力，且因此未預期雌激素或抗雌激素作用(J. Med. Chem. 1979, 22(12), 1538ff)。即使熟悉此項技術者

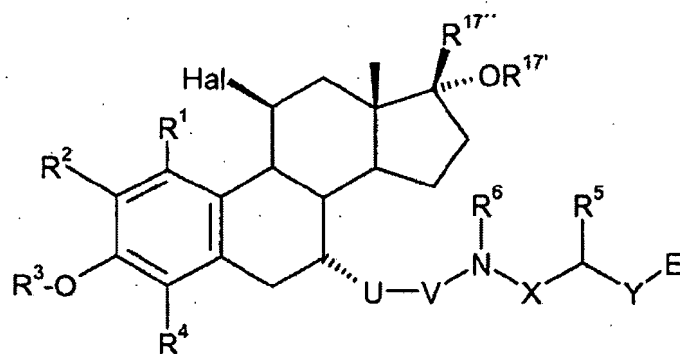
不考慮此點，但其仍面臨尋找17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯之合成路徑的問題，因為先前技術僅闡述複雜且幾乎不具有前景的路徑。

基於此先前技術，本發明之一目的係提供其他抗雌激素化合物，其形成極少(若存在)之生物活性代謝物。此外，所研究之該等化合物在經服投與時應具有改良的生物利用度，由此減少患者壓力。此可增加患者順應性。

令人驚訝地且不考慮熟悉此項技術者之先見，已發現根據本發明之17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯具有抗雌激素特性及大幅改良的生物利用度。此係未預期到。

【發明內容】

本發明之一目標係藉由通式(I)之17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽實現，



其中

Hal 代表氟或氯，其係附接於雌甾三烯骨架之11 β -位置中；及

R¹，R²及R⁴係彼此獨立地代表氫、氟、氯或溴，及

R³ 代表氫或C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷醯基，及

- $R^{17'}$ 代表氫或 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷醯基，
- $R^{17''}$ 代表視需要經單-或多氟化之 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基或 C_2-C_4 -炔基，
- 其中 $R^{17'}$ -O 及 $R^{17''}$ 係分別在 17α -位置及 17β -位置附接至雌甾三烯骨架上；及
- U 代表直鏈或分支鏈 C_1-C_{13} -伸烷基、 C_2-C_{13} -伸烯基或 C_2-C_{13} -伸炔基，或
- 代表基團 A-B，其中
- A 係附接至雌甾三烯骨架上且係經由 $-CH_2-$ 附接至雌甾三烯骨架上之亞苺基，伸苺基或經由烷基附接至雌甾三烯骨架上之 C_1-C_3 -伸烷基-伸苺基，且
- B 係直鏈或分支鏈 C_1-C_{13} -伸烷基、 C_2-C_{13} -伸烯基或 C_2-C_{13} -伸炔基，且
- 其中 A 及 B 亦可經由氧原子相互附接，
- V 代表亞甲基或 $-C(O)-$ 基團及
- X 代表鏈或 C_1-C_3 -伸烷基及
- R^5 代表氫或 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基或 C_2-C_4 -炔基
- R^6 代表氫或基團 $-CH_2-R^7$ 或 $C(O)-R^7$ ，其中 R^7 代表氫或直鏈或分支鏈非氟化或至少部份氟化之 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基或 C_2-C_6 -炔基，其可經羥基單-或多取代，或
- R^5 及 R^6 與 X 及側鏈之氮原子一起形成 4-或 6 員雜環基環，其除側鏈之氮原子外可具有其他雜原子及/或可包含羰基，

Y 代表 C_5-C_8 -伸烷基，

E 代表 C_1-C_4 -全氟烷基或代表經鹵素或 $-CF_3$ 單-至五取代之苯基。

本申請案係基於以下定義：

C_n -烷基：

C_n -烷基代表含 n 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和單價烴基。

C_n -伸烷基：

C_n -伸烷基代表含 n 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和二價烴基。

C_n -伸烯基：

C_n -伸烯基代表含 n 個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或分支鏈二價烴基。

C_n -伸炔基：

C_n -伸炔基代表含 n 個碳原子及至少一個三鍵之直鏈或分支鏈二價烴基。

C_n -烯基：

C_n -烯基代表含 n 個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。

C_n -炔基：

C_n -炔基代表含 n 個碳原子及至少一個三鍵之直鏈或分支鏈單價烴基。

C_n -烷基羰基 = C_n -烷醯基：

C_n -烷基羰基代表基團 $-C(O)-C_n$ -烷基。

一般而言， n 係1至6，較佳為1至4及特別佳為1至3。

以下基團可以實例方式或較佳方式提及：

乙醯基及丙醯基。

雜原子：

應瞭解雜原子意指氧、氮或硫原子。

雜芳基

雜芳基係含有至少一個與碳不同的雜原子之單價芳族單或雙環系統。可存在之雜原子為氮原子、氧原子及/或硫原子。結合價可位於任何芳族碳原子上或氮原子上。

雜環基

就本發明之目的而言，雜環基係經完全或部份氫化之雜芳基(經完全氫化之雜芳基=飽和雜環基)，即含有至少一個不同於碳之雜原子或雜基之非芳族單-或雙環系統。可存在之雜原子為氮原子、氧原子及/或硫原子。結合價可位於任何碳原子上或氮原子上。

根據本發明之單環雜環基環可具有4至6個環原子。

具有4個環原子(4員)之雜環基環包括(例如)氮雜環丁基。

具有5個環原子(5員)之雜環基環包括(例如)吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶基及吡嗪基。

具有6個環原子之雜環基環包括(例如)哌啶基、哌嗪基、嗎啉基及硫嗎啉基。

鹵素

術語鹵素包括氟、氯、溴及碘。

以氟較佳。

在通式(I)中，Hal代表氟或氯，其係附接於雌甾三烯骨架之11 β -位置中。

較佳地，Hal代表氟原子。

在通式(I)中，R¹，R²及R⁴彼此獨立地代表氫、氟、氯或溴。

較佳地，R¹，R²及R⁴彼此獨立地代表氫、氯或溴。

特別佳地，R¹代表氫，R²代表氫或氯及R⁴代表氫、氯或溴。

最佳地，R¹，R²及R³代表氫。

在通式(I)中，R³代表氫或C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷酯基。

較佳地，R³代表氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基或相應的烷酯基(乙酯基、丙酯基、丁酯基)。

特別佳地，R³代表氫或甲基或乙酯基。

最佳地，R³代表氫。

在通式(I)中，R⁵可代表氫或C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基或C₂-C₄-炔基。

R⁵較佳代表氫或C₁-C₃-烷基。

R⁵特別佳代表氫。

在通式(I)中，R⁶可代表氫或基團-CH₂-R⁷或C(O)-R⁷，其中R⁷代表氫或直鏈或分支鏈非氟化或至少部份氟化之C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-烯基或C₂-C₆-炔基，其可經羥基單-或多取代，或

R^6 較佳代表氫或 $-\text{CH}_2-\text{R}^7$ ，其中 R^7 特定言之代表氫或甲基或乙基。

R^6 特別佳代表甲基。

在通式(I)中， R^5 及 R^6 或者可與X及側鏈之氮原子一起形成4-至6員雜環基環，其除側鏈之氮原子以外可具有其他雜原子及/或可包含羰基。 R^5 及 R^6 較佳與側鏈之氮原子一起形成5-員雜環基環，其除側鏈之氮原子以外可具有其他雜原子及/或可包含羰基。

R^5 及 R^6 特別佳與側鏈之氮原子一起形成吡咯啉環。

在通式(I)中， $R^{17'}$ 可代表氫或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷醯基。

在通式(I)中， $R^{17''}$ 可代表視需要經單-或多氟化之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基-、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ -烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ -炔基。

$R^{17'}\text{-O}$ 及 $R^{17''}$ 係分別在 17α -位置及 17β -位置附接至雌甾三烯骨架上。特定言之， $R^{17'}$ 及 $R^{17''}$ 係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。

$R^{17'}$ 另外較佳為氫、乙醯基、丙醯基及丁醯基。

$R^{17''}$ 另外較佳為乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基，及三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基及九氟丁基。

$R^{17'}$ 特別佳代表氫、甲基或乙醯基。

$R^{17''}$ 特別佳代表甲基、乙炔基或三氟甲基。

$R^{17'}$ 最佳代表氫。

$R^{17''}$ 最佳代表甲基。

在通式(I)中，U代表直鏈或分支鏈 C_1-C_{13} -伸烷基、 C_2-C_{13} -伸烯基或 C_2-C_{13} -炔基，或

代表基團A-B，其中

A係附接至雌甾三烯骨架上且係經由 $-CH_2-$ 附接至雌甾三烯骨架上之亞苺基，伸苺基或經由烷基附接至雌甾三烯骨架上之 C_1-C_3 -伸烷基-伸苺基，且

B係直鏈或分支鏈 C_1-C_{13} -伸烷基、 C_2-C_{13} -伸烯基或 C_2-C_{13} -伸炔基，且

其中A及B亦可經由氧原子相互附接，

U特定言之可為直鏈或分支鏈伸烷基。

以亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基、伸壬基、伸癸基、伸十一烷基、伸十二烷基或伸十三烷基較佳。

特別佳地，U代表 $-(CH_2)_p-$ ，其中p係2至10之整數。

尤其佳地，U係伸丁基、伸戊基、伸己基或伸庚基。

最佳地，U係正伸丁基，即對於式 $-(CH_2)_p-$ 之U， $p=4$ 。

在通式(I)中，V代表亞甲基或C(O)基團。

V特定言之代表亞甲基。因此，在一最佳實施例中，基團U-V可為正伸戊基。

在通式(I)中，X代表鍵或 C_1-C_3 -伸烷基。

較佳地，X係鍵或亞甲基。

特別佳地，X係鍵。

在通式(I)中，Y代表 C_5-C_8 -伸烷基。

較佳地，Y係鍵或 C_5-C_7 -伸烷基。

特別佳地，Y係正伸戊基或正伸己基。

在通式(I)中，E代表C₁-C₄-全氟烷基或代表經鹵素或-CF₃單至五取代之苯基。

E較佳代表-CF₃、-C₂F₅、-C₃F₇、-C₄F₉，代表經鹵素及/或三氟甲基單-至三取代之苯基。

E特別佳代表-C₂F₅、-C₃F₇、-C₄F₉或代表三氟甲基苯基。

E最佳代表-C₂F₅。

化合物之較佳子群係由式(I)化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽形成，其中
Hal 代表氟，及

R¹、R²及R⁴係彼此獨立地代表氫、氯或溴，及

R³ 代表氫、甲基或乙醯基，及

R⁵ 代表氫或C₁-C₃-烷基，及

R⁶ 代表氫或-CH₂-R⁷，其中R⁷代表氫或甲基或乙基，或

R⁵及R⁶ 與側鏈之氮原子一起形成5員雜環基環，其除側鏈之氮原子以外可具有其他雜原子及/或可包含羰基，及

R^{17'} 代表氫、甲基或乙醯基，及

R^{17''} 代表甲基、乙炔基或三氟甲基，及

U 代表伸丁基、伸戊基、伸己基或伸庚基，及

V 代表亞甲基，及

X 代表鍵或亞甲基，及

- Y 代表鍵或 C₅-C₇-伸烷基，及
 E 代表 -C₂F₅、-C₃F₇、-C₄F₉ 或代表三氟甲基苯基。

化合物之最佳子群係由式(I)化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽形成，其中

- R¹ 代表氫，及
 R² 代表氫或氯，及
 R⁴ 代表氫、氯或溴，及
 R³ 代表氫，及
 Hal 代表氟，及
 R⁵ 代表氫及 R⁶ 代表甲基，或
 R⁵ 及 R⁶ 與側鏈之氮原子一起形成吡咯啉環，及
 R^{17'} 代表氫，及
 R^{17''} 代表甲基，及
 U 代表正伸丁基，及
 V 代表亞甲基，及
 X 代表鍵，及
 Y 代表正伸戊基或正伸己基，及
 E 代表 -C₂F₅。

根據本發明，亦涵蓋 17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯之醫藥上可接受的酸加成鹽及酯。此加成鹽係與無機或有機酸形成之相應鹽。適宜的加成鹽特定言之為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、酒石酸鹽及甲磺酸鹽。若 R³ 及 R^{17'} 為氫，即存在 3,17 α -二醇，則亦可形成此等羥基化合物之酯。此等酯較佳係與無機酸形成，適宜的酸係與

加成鹽調配物所使用的酸相同，即特定言之為醋酸，但亦可係更高級羧酸，諸如(例如)丙酸、丁酸、異丁酸、戊酸、異戊酸或特戊酸。

新穎的17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯具有複數個對掌性中心。因此，在各情況下，存在各化合物之複數個立體異構體形式。式I化合物可以互變異構體、立體異構體或幾何異構體形式存在。此外，本發明亦涵蓋所有可能的異構體，諸如E及Z異構體，S及R對映異構體、非對映異構體、外消旋體及其混合物(包含互變異構體化合物)。所有此等異構體化合物(即使並未清楚地表述)形成本發明標的物之部份。此異構體混合物可藉由習知方法(諸如結晶法、層析法或鹽形成法)分離成對映異構體或E/Z異構體。

尤其適用於本發明之目的之化合物係具有通式I之雌甾三烯，即

- 11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啶基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啶基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇

- 4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇
- 2,4-二氯-11 β -氟-17 β -甲基-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇

根據本發明之17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯與已知化合物之不同之處亦在於鹵原子係附接於11 β -位置且烷基係附接於17 β -位置。

相較於在17 β -位置未經取代之3,17 α -二羥基-雌甾三烯而言，本發明之17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯實質上不形成代謝物。代謝物亦可具有生物活性。已發現由17 α -位置上附接之羥基之氧化(其產生17-側氧基衍生物)所形成的雌甾三烯衍生物具有極強的生物活性。

可藉由利用烷基(特定言之為C₁-C₄-烷基)封端17 β -位置來預防此氧化反應，其亦抑制代謝種類。用作活性化合物之根據本發明之雌甾三烯因此具有非種類依賴性效力及活性。因此，此等化合物之優勢在於活性化合物之全部效力係在單一化合物中實現。

因此，在開發藥物中存在優勢，因為由於缺乏形成生物

活性代謝物，其易於將效力歸因於某些結構原理，由此可更有目標地研究活性化合物。

此外，根據本發明之17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯可幾乎100%抑制雌甾二醇之作用。因此，其係抗雌激素。

為檢測根據本發明化合物之效力，用新生大鼠進行活體內測試。為此，利用經口投與(p.o.)該藥物來檢測子宮生長(測試抗雌激素作用)。

此方法之原理係研究在投與雌激素的同時投與具有抗雌激素作用之化合物之作用。在齧齒動物中，投與雌激素會造成子宮重量增加(由於增殖及水滯留)。可藉由同時投與具有抗雌激素作用之化合物以劑量相關性方式抑制此生長。

對於此測試，在試驗開始時仔細檢查具有35-45 g體重的新生雌鼠。每一劑量測試五至六隻動物。對於經口投藥而言，將該物質溶於一份乙醇(E)中並用九份花生油(PO)補滿。為適應環境，在開始處理的前一天將由母鼠產下的年幼大鼠分配至籠中並立即餵食。隨後每日結合0.5 μ g雌甾二醇苯甲酸酯(EB)處理該等動物一次，並持續三天。EB一直經皮下(s.c.)投與，而測試物質係在最後一次投藥之24小時後經口投與，將該等動物稱重並殺死，並切除子宮。測定所製備的子宮之水分重量(較少含量)。進行以下對照研究：對於陰性對照而言，每個動物每天投與0.2 ml E/PO混合物。對於陽性對照研究而言，每隻動物每天投與0.5 μ g EB/0.1 ml。

對於各組而言，在 Dunnett 測試中測定相對器官重量 (mg/100 g 體重) 之均值與標準偏差 ($X \pm SD$) 及與對照組 (EB) 之差異顯著性 ($p < 0.05$)。使用計算程式測定相對於 EB 對照組之抑制率 (以 % 計)。藉由協方差及回歸分析來計算測試物質之相對效力。

所選化合物之測試結果係顯示於表 1 中。表 1 顯示同時經皮下投與 0.5 μg EB/0.1 ml 及以 0.03 mg/kg 體重範圍內之量經口投與具有雌激素作用之化合物之大鼠子宮生長的測試結果。

化合物[實例]	抑制[%]
1	42-59
2	70
3	40

表 1

從表 1 中可知，若經口投與約 0.03 mg/kg 的劑量，則抗雌激素作用為 50%。

根據本發明之化合物係與未在 17 β -位置經取代之相應的化合物一樣有效或甚至更有效。相較於未在 17 β -位置經取代之化合物而言，根據本發明之雌甾三烯亦具有更好的相容性，以使後者較佳。更佳的相容性特定言之係歸因於實質上限制代謝物之形成。

此外，根據本發明之化合物之特徵為極高的生物利用度，且因此可藉由投與根據本發明之化合物在所研究之患者中達到高血漿濃度。與已提及之高相容性組合，其因此

可能實施成功且安全的治療，因為可使用根據本發明之化合物來確定與所研究化合物之有效濃度完全不同的活性化合物之血清濃度。有效濃度與係在個別適應症中達到所需效果所需要的最低活性化合物血漿濃度。

根據本發明之通式I之 17β -烷基- 17α -氧基-雌甾三烯係特別適用於製備藥物。因此，本發明亦係關於一種醫藥製劑，其除至少一種通式I之 17β -烷基- 17α -氧基-雌甾三烯以外，亦包括至少一種醫藥上相容的載劑。根據本發明之醫藥製劑或組合物係以本身已知的方式，使用適於所需投藥類型之合適劑量之習知固體或液體載劑或稀釋劑以及習知的醫藥及工業助劑來製備。較佳的製劑係由適用於經口、經腸或非經腸(例如i.p.(腹膜內)、i.v.(靜脈內)、i.m.(肌內)或經皮)投與之投藥劑型組成。該等投藥劑型為(例如)錠劑、薄膜錠劑、包衣錠劑、藥片、膠囊、粉劑、乳膏、軟膏、洗劑、液體(諸如糖漿)、凝膠、可注射液體(例如用於i.p.、i.v.、i.m.或經皮注射)等。此外，貯存形式(諸如植入製劑)及栓劑亦適宜。在此情況下，個別製劑根據其類型將根據本發明之雌甾三烯逐漸或短時間內一次性釋放至體內。

對於經口投與，可使用膠囊、藥片、錠劑、包衣錠劑及液體或其他已知的經口投藥劑型作為醫藥製劑。在此情況下，可調配藥物以使活性化合物在短時間內釋放並傳遞至個體內，或具有積存作用以實現更持久、緩慢地提供活性化合物至個體。除至少一種雌甾三烯外，劑量單位可包

括一或多種醫藥上相容的載劑(例如用於調整藥物流變性之物質)、界面活性劑、增溶劑、微膠囊、微粒、顆粒、稀釋劑、黏合劑(諸如澱粉、糖、山梨糖醇及明膠)、及填充劑(諸如矽酸及滑石)、助滑劑、著色劑、香料及其他物質。

相應的錠劑可藉由(例如)使活性化合物與已知助劑(例如惰性稀釋劑(諸如右旋糖、糖、山梨糖醇、甘露醇、聚乙烯吡咯啉酮)、崩解劑(諸如玉米澱粉或海藻酸)、黏合劑(諸如澱粉或明膠)、助滑劑(諸如羧基聚亞甲基、羧甲基纖維素、醋酸鄰苯二甲酸纖維素或聚醋酸乙烯酯))混合而獲得。該等錠劑亦可由複數個層組成。

因此，可藉由利用常用於包衣錠劑之包衣中之試劑(例如聚乙烯吡咯啉酮或蟲膠、阿拉伯樹膠(gum Arabic)、滑石、氧化鈦或糖)塗佈類似於錠劑所製造之核心來製造包衣錠劑。在此，包衣錠劑之外殼亦可由複數個層組成，其中可使用上述用於錠劑之助劑。

包含活性化合物之膠囊可藉由(例如)使活性化合物與惰性載劑(諸如乳糖或山梨糖醇)混合並封裝於明膠膠囊中而製得。

亦可將根據本發明之雌甾三烯調配成意欲經口投與之溶液形式，其除活性雌甾三烯以外，還包含醫藥上相容的油及/或醫藥上相容的親脂性界面活性劑及/或醫藥上相容的親水性界面活性劑及/或醫藥上相容的可與水混溶之溶劑作為組分。

為實現根據本發明活性化合物之更佳之生物利用度，亦可將該等化合物調配成環糊精 chlatrate。為此，使該等化合物與 α -、 β -或 γ -環糊精或其衍生物反應。

若要使用外部應用之乳膏、軟膏、洗劑及液體，則其等必須經組成為使得根據本發明之化合物以足夠量提供至個體。此等投藥劑型包含助劑，例如用於調節藥物流變性之物質、界面活性劑、防腐劑、增溶劑、稀釋劑、用於增加根據本發明之雌甾三烯對皮膚之滲透性之物質、著色劑、香料及皮膚保護劑(諸如調理劑及濕潤劑)。連同根據本發明之化合物，藥物亦可包含其他活性化合物(Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie [Ullmann's Encyclopedia of industrial chemistry]，第4卷(1953)，第1-39頁；J. Pharm. Sci., 52, 918 ff. (1963)；H. v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Auxiliaries for pharmacy and related fields]；Pharm. Ind., 2, 72 ff (1961)；Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Dictionary of auxiliaries for pharmacy, cosmetics and related fields], Cantor AG, Aulendorf/Württ., 1971)。

根據本發明之物質亦可用於適宜的溶液中，諸如(例如)生理鹽水，以作為輸注及注射用溶液。對於非經腸投藥而言，可將活性化合物溶於或懸浮於生理上相容的稀釋劑中。特定言之，適宜的稀釋劑為油性溶液，諸如(例如)含於芝麻油、蓖麻油及棉籽油中之溶液。為增加溶解度，可

添加增溶劑，諸如(例如)苯甲酸苄酯或苯甲醇。

為調配可注射製劑，可使用任何液體載劑並將根據本發明之化合物溶解或乳化於其中。此等液體通常亦包含用於調節黏度之物質、界面活性劑、防腐劑、增溶劑、稀釋劑及用於製備等滲溶液之其他添加劑。亦可連同雌甾三烯投與其他活性化合物。

根據本發明之雌甾三烯亦可以積存注射液或植入製劑之形式施用(例如經皮下)。該等製劑可以使得活性化合物可延遲釋放之方式經調配。為此，可使用已知技術，例如經由隔膜溶解或操作之積存物。關於惰性材料，植入物亦可包含(例如)可生物分解的聚合物或合成聚矽氧，例如聚矽氧樹膠。對於經皮投藥而言，亦可將雌甾三烯併入(例如)貼片中。

亦可將根據本發明之物質併入用於穿皮投藥之穿皮系統中。

為提高穿皮流量產生治療上有效的血液濃度，亦可依照有關WO 01/76608中其他抗雌激素之類似描述，將根據本發明之化合物併入穿皮系統中。此等穿皮系統之特徵在於2種滲透劑(特定言之為月桂酸與丙二醇)之比率。

根據本發明之通式I物質之劑量係由主治醫師決定且尤其係根據所投與的物質、投與方法、待治療之疾病及該疾病之嚴重度而定。待投與之化合物之量可在廣泛範圍內改變且可涵蓋任何有效量。根據待治療之病症及投藥類型，所投與之化合物之量可為0.02-20 mg/kg體重/天，較佳為

0.1-1 mg/kg體重/天。在人類中，此相當於1-1000 mg的日劑量。人類較佳的日劑量為5-50 mg。此尤其適用於腫瘤治療。該劑量可以待一次投與的單劑量投與或分為兩次或更多次日劑量投與。

通式I化合物係具有極強抗雌激素活性之化合物。

該等化合物適用於治療雌激素依賴性疾病，例如乳癌(耐他莫昔芬(tamoxifen)乳癌之二線治療；用於替代他莫昔芬以輔助治療乳癌)、子宮內膜癌、卵巢癌、前列腺增生、無排卵性不孕及黑色素瘤。

通式I化合物可與抗促孕激素(競爭性孕酮拮抗劑)一起用於治療荷爾蒙依賴性腫瘤(EP 310 542 A)。

通式I化合物亦可與具有抗增殖作用之其他活性化合物共同組合。以與芳香酶抑制劑(諸如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)或依西美坦(exemestane))之組合較佳。

可使用通式I化合物之其他適應症為男性脫髮、散漫性禿頭症、由化療引起的禿頭症及多毛症(Hye-Sun Oh and Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525-12530)。

此外，通式I化合物可用於製備治療婦科疾病(諸如子宮內膜異位)之藥劑。

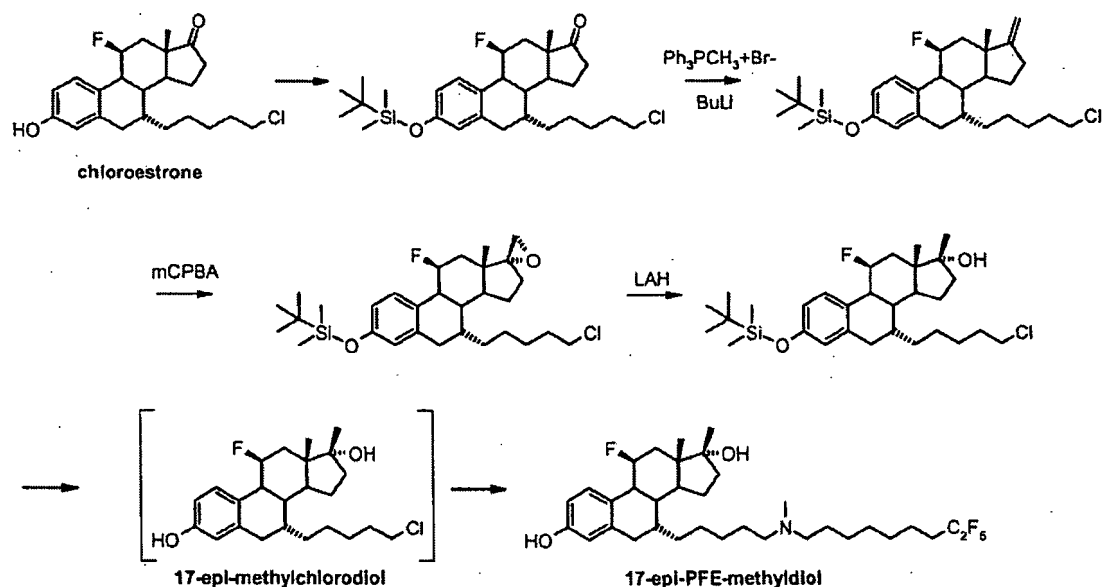
對於婦科疾病而言，根據本發明之化合物亦可與促孕激素及/或雌激素組合。例如，可使用通式I化合物作為尤其描述於EP 346 014 B1中之產物之組分，該等產物包括雌激素及純抗雌激素且意欲同時、依次或分開用於近停經期或

停經後婦女之選擇性雌激素治療。

此外，通式I化合物可用於製備用於雄性及雌性生殖力控制(雄性生殖力控制：DE 195 1086 2.0 A)之醫藥組合物。

【實施方式】

可根據類似於已知製程之方法來製備根據本發明之雌甾三烯：



方案 1

方案1顯示可製備根據本發明之化合物之反應流程。

原則上而言，所有列出的化合物皆可自17-側氧基化合物製得。17-側氧基化合物之製法係以示例性方式闡述於(例如)WO 99/33855 [CAS: 204138-84-1 (Cl-on, 2b), CAS: 204138-92-1 (Br-on, 1g), CAS: 204138-93-2 (Br-ol)]中。可類似地製備明確揭示於此文獻中之除該等化合物以外之具有相同取代模式的其他衍生物。亦可以相同的方法自17 α -羥基或17 α -烷氧基化合物(「17 α -OH」)製備根據本發明之雌甾三烯。此等衍生物之製法係同樣闡述於(例如)WO

99/33855 中。此文獻亦以相同的方式揭示在 7α -位置之側鏈中具有胺基之 17α -羥基或 17α -烷氧基化合物及 17-側氧基化合物之製法。若未闡述起始材料之製法，則起始材料係已知或市售，或該等化合物係類似於所述製程而合成。某些前驅物、中間物及產物之製法係以示例方式闡述於下文中。

為製備根據本發明之物質，使用(例如)以下製程(亦可參見 EP 0138 504 B1；WO 97/45441 A1；WO 98/07740 A1；WO 99/33855 A1)：

在 7α -位置上之側鏈可藉由(例如)WO 98/07740 A1 中所述之程序而構成。

在以下所述製程步驟中，基團 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、Hal、 $R^{17'}$ 、 $R^{17''}$ 、U、V、X、Y、E 具有上述定義。

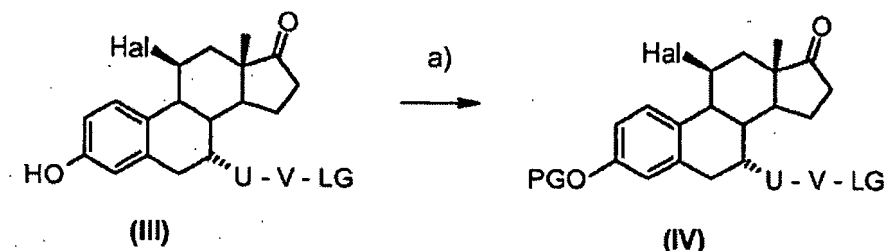
PG 代表保護基，例如醚、酯或碳酸酯。以烷基或矽烷基醚特別適宜，且以丁基二甲基矽烷基及四氫吡喃基醚較佳。

LG 代表離去基，例如磺酸酯基或鹵基。以甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基，及氯、溴或碘基特別適宜。以氯或甲磺酸酯基較佳。

R^{20} 代表氫或視需要經單-或多氟化之 C_1 - C_3 -烷基、 C_2 - C_3 -烯基或 C_2 - C_3 -炔基。

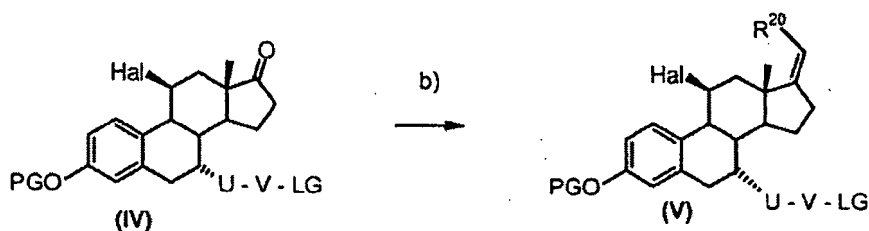
在視需要進行之製程步驟 a) 中，通式 III 之 11-鹵-7-鏈-經取代之 3-羥基雌甾-17-酮 (WO 99/33855) 之 3-羥基係藉由與矽烷基化試劑或二氫吡喃反應而轉化成(例如)通式 IV 之經

矽烷基醚或四氫呋喃基醚保護之化合物。該反應係在鹼(例如咪唑)或酸(例如對甲苯磺酸吡啶鎰)的存在下，在室溫下(0-100°C)於非質子溶劑(例如二氯甲烷)中進行3小時的時間(1至24小時)。



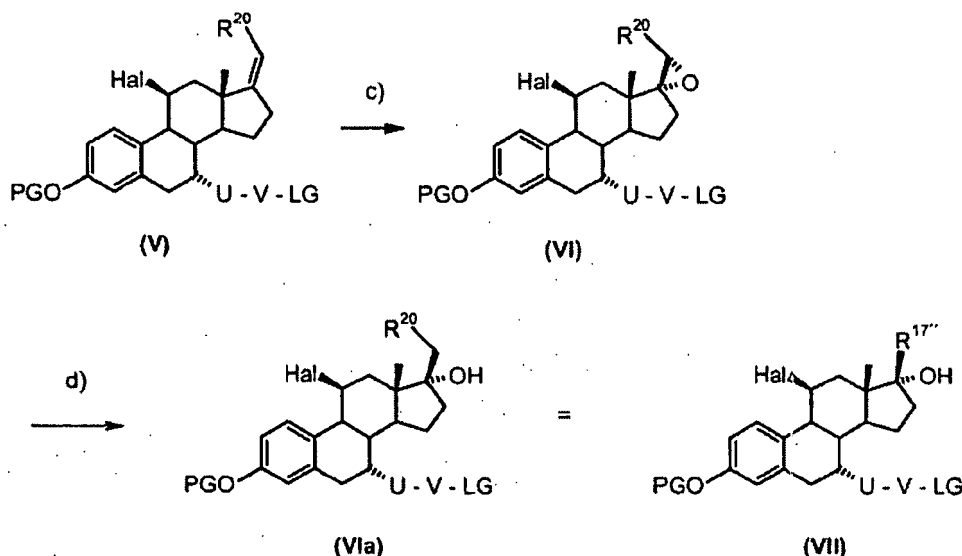
或者，製程步驟a)係根據(D.W. Hansen及D. Pilipauskas J. Org. Chem. (1985) 945或K.F. Bernady等人J. Org. Chem. (1979)1438)進行。

在維蒂希反應(Wittig reaction)中，可在室溫(20-100°C)及鹼(例如丁基鋰)的存在下，於非質子溶劑(例如四氫呋喃、二甲亞砜或甲苯)中使用(例如)鹵化甲基三苯基磷，以8小時的時間(1至24小時)將通式(IV)之經保護或游離的7 α -經取代之雌甾酮衍生物轉化成通式(V)之17-外亞甲基類固醇(製程步驟b))。

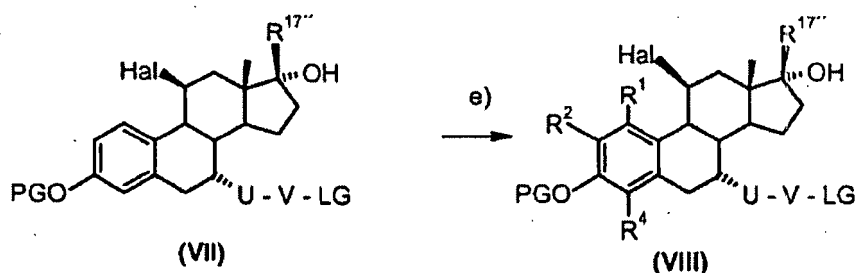


在步驟c)中，可在室溫(0-100°C)下於非質子溶劑(例如二氯甲烷)中使用(例如)間氯過苯甲酸，在4小時的時間(1-18小時)內將通式(V)之環外烯烴轉化成通式(VI)之17-螺環氧化物。此反應之粗產物(VI)不能安定儲存且可不經純化

而在步驟d)中，在 10°C ($0-80^{\circ}\text{C}$)下於非質子溶劑(例如四氫呋喃或甲苯)中使用(例如)氫化鋁鋰以2小時的時間(1-24小時)立即轉化成通式(VII)之 17β -烷基-雌甾-3, 17α -二醇，其中位置17上之基團「 $-\text{CH}_2-\text{R}^{20}$ 」代表基團 $\text{R}^{17''}$ 。

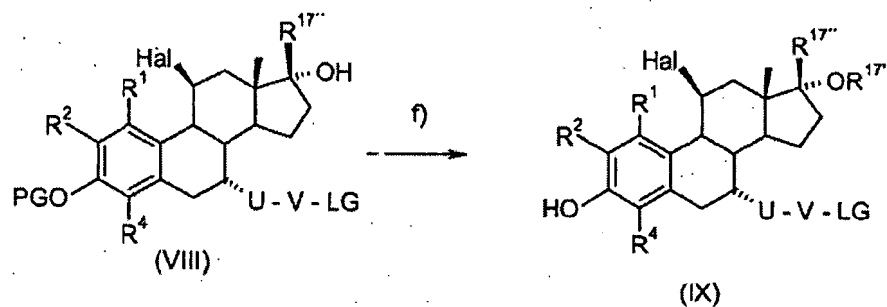


在步驟e)中，通式(VII)之經保護或游離 17β -烷基-雌甾-3, 17α -二醇可視需要轉化成通式(VIII)之鹵化雌甾二醇，例如藉由在室溫($0-100^{\circ}\text{C}$)下於極性非質子溶劑(例如二甲基甲醯胺)中以22小時的時間(4-48小時)添加鹵化劑(例如2,3,4,5,6,6-六氯-2,4-環己二烯-1-酮)。

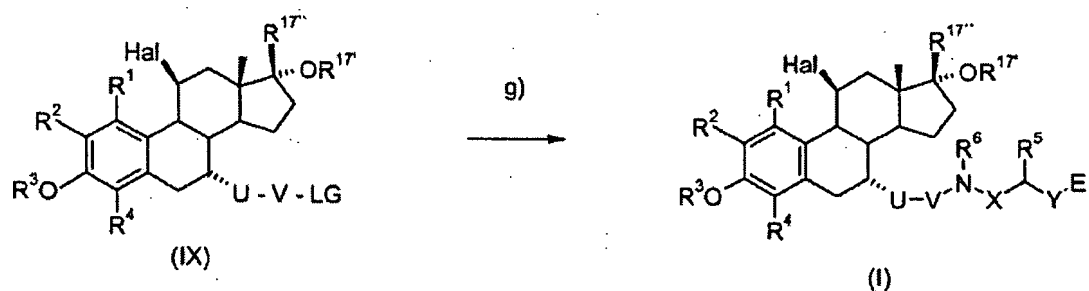


在步驟f)中，可在利用有機酸(例如草酸)或氟化物(例如四丁基氟化銨)於室溫($0-100^{\circ}\text{C}$)下及極性溶劑(例如水或乙醇)中以12小時的時間(4-48小時)移除3-位置上的任何保護

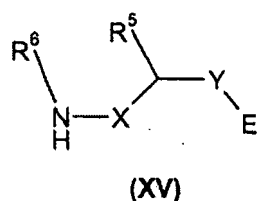
基之前，視需要將通式(VIII)之經保護或游離的鹵化雌甾二醇轉化成通式(IX)之雌甾二醇衍生物，例如藉由在室溫(0-100°C)下於極性非質子溶劑(例如吡啶或二甲基甲醯胺)中，以12小時的時間(4-48小時)添加醯化或醚化劑(例如醯基酸酐、醯基鹵或烷基鹵)。



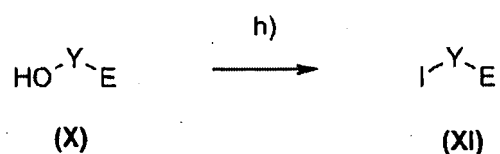
在步驟g)中，可在室溫下(20-100°C)於極性非質子溶劑(例如二甲基甲醯胺)中，(若適宜)在無機鹼(例如碳酸鈉)及碘化物鹽(例如碘化鈉)的存在下，利用通式(XV)之胺結構單元以8小時的時間(4-48小時)將通式(IX)之雌甾二醇衍生物轉化成通式(I)之胺。



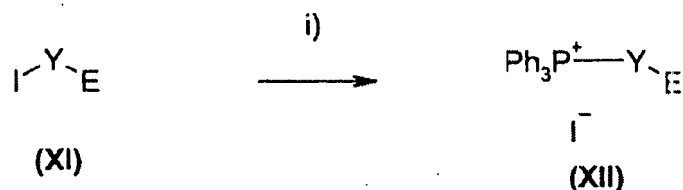
通式(XV)之胺結構單元之一般製法：



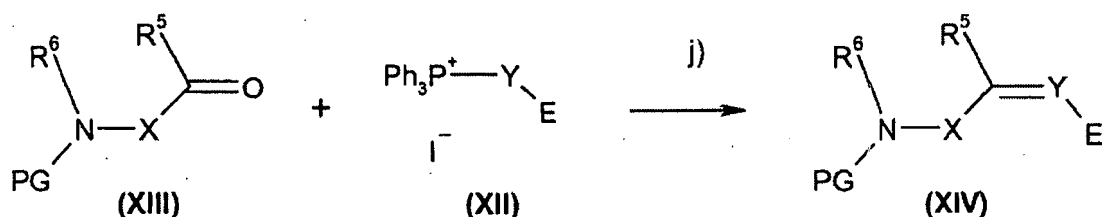
碘化作用：



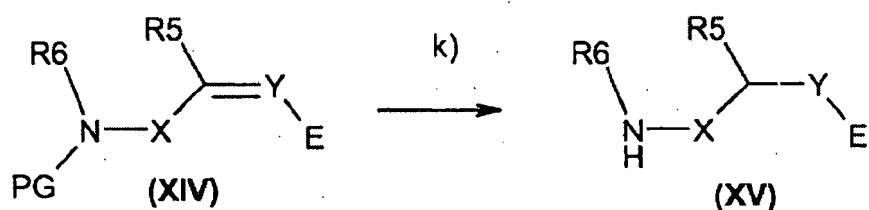
在步驟h)中，可藉由(例如)在室溫(20-100°C)下以1小時時間(0.25-8小時)將通式(X)醇滴加至三苯基膦與碘之二氯甲烷反應溶液中而將其轉化成通式(XI)碘化物。



在步驟i)中，可藉由將通式(XI)之碘化物添加至含於非質子極性溶劑(例如乙腈)中之三苯基膦之懸浮液中，並在沸點(40-100°C)下攪拌8小時(2-24小時)而獲得通式(XII)維蒂希(Wittig)鹽。



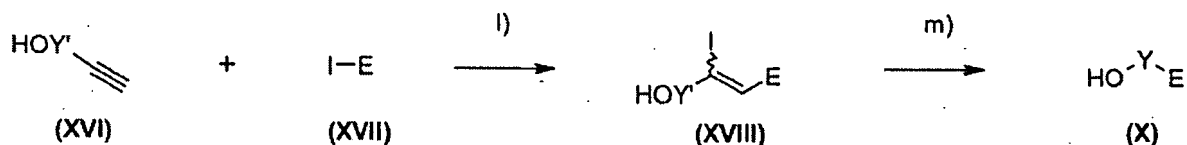
在步驟j)中，可藉由將通式(XIII)醛或酮滴加至含於非質子溶劑(例如四氫呋喃)中之通式(XII)維蒂希鹽與鹼(例如六甲基二矽氮烷鈉)之反應溶液中，加熱至室溫(0-80°C)並在此溫度下另攪拌小時(0.5-10小時)而將其於-40°C (-78-30°C)下轉化成通式(XIV)之視需要經保護之烯烴。



在步驟k)中，可在極性溶劑(例如乙醇水溶液)中，在大

氣壓力(1-20 bar)及氫化觸媒(例如氧化鉑)的存在下，在室溫(0-80°C)下利用氫氣使通式(XIV)之視需要經保護之烯烴氫化1小時(0.5-8小時)，並(若適宜)例如使用酸(例如鹽酸)將其去保護成通式(XV)之胺。

通式(X)之醇之製法：



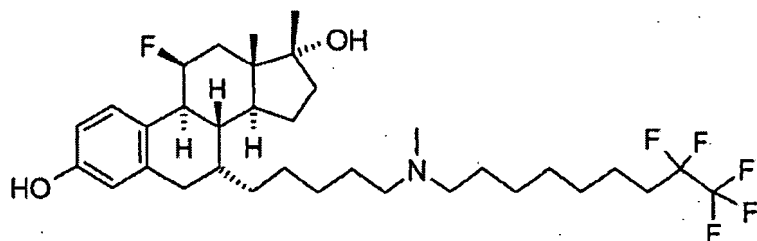
可在(例如)步驟I)中，在碳酸氫鈉及連二硫酸鈉的存在下，在-10°C(-30-30°C)下於極性非質子溶劑(例如乙腈)中，利用通式(XVII)之碘化物將通式(XVI)之炔醇(其中-Y'(CH₂)₂-代表-Y-)轉化成通式(XVIII)之乙烯基碘。

在步驟m)中，可在大氣壓(1-20 bar)下，在氫化觸媒(例如負載於活性炭上之鈀)的存在下，在室溫(0-80°C)下利用氫氣以1小時的時間(0.5-8小時)將通式(XVIII)之乙烯基碘氫化成通式(X)之醇。

A. 根據本發明之化合物之製法

實例 1

[5-(11β-氟-3,17α-二羥基-17β-甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-7α-基)戊基](甲基)(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺



1.1 中間物之製法

1.1.1 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯雌甾-1,3,5(10)-三烯-17-酮

在室溫下，將 3.81 g 咪唑添加至 15.7 g 7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯-3-羥基-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17-酮 [WO 99/33855, CAS: 204138-84-1] 含於 160 ml 二氯甲烷中之之溶液中，將混合物冷卻至 10°C，以每次少許量添加 8.44 g 第三丁基二甲基矽烷基氯，並將該混合物在室溫下攪拌 3 小時。為完成反應，伴隨冰冷卻添加飽和碳酸氫鈉溶液 (40 ml) 及 80 ml 水，分離各相並將有機相在硫酸鈉上乾燥及在減壓下濃縮。此獲得 21 g 粗製的 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯雌甾-1,3,5(10)-三烯-17-酮。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ =7.16 (d, 1H), 6.67 (d(br), 1H), 6.58 (s(br), 1H), 5.58 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.19 (s, 6H)。

1.1.2 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯-17-亞甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯

在室溫下，將 36 ml 丁基鋰溶液 (含於己烷中之 2.5 M 溶液) 以 10 分鐘時間添加至含於 500 ml 四氫呋喃中之 28.58 g 溴化甲基三苯基磷之溶液中，將該混合物在室溫下攪拌 20 分鐘且隨後將其加熱至 70°C，將含於 280 ml 四氫呋喃中之 10.14 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯雌甾-1,3,5(10)-三烯-17-酮之溶液以 80 分鐘時間逐滴添加並將該混合物在 95°C 的浴溫下攪拌 2 小時。為完成反應，伴隨冰冷卻滴加 160 ml 水，分離各相，用醋酸乙酯萃

取水相並用飽和氯化鈉溶液沖洗組合的有機相，在硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。

此獲得 27 g 第一粗產物。在 40°C 下用 100 ml 己烷攪拌此產物、傾析並在減壓下乾燥，且重複進行四次。此獲得 11.6 g 純化粗產物 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17-亞甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯。

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.18 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.57 (s(br), 1H), 5.57 (d(br), 1H), 4.67 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H)。

1.1.3 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-(17R)-螺-[雌甾-1,3,5(10)-三烯-17,2'-環氧乙烷]

在室溫下，將 3.05 g 間氯過苯甲酸以每次少許量添加至含於 55 ml 二氯甲烷中之 5.32 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17-亞甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯之溶液中，並將該混合物攪拌 4 小時。為完成反應，添加 50 ml 飽和碳酸氫鈉溶液及 50 ml 的甲基第三丁基醚，分離各相，用甲基第三丁基醚萃取水相並在硫酸鈉上乾燥組合的有機相並在減壓下濃縮。此獲得 5.6 g 粗製的 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-(17R)-螺-[雌甾-1,3,5(10)-三烯-17,2'-環氧乙烷]。

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.16 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.57 (s(br), 1H), 5.57 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.22 (s, 1H), 1.02 (s(br), 3H), 0.98 (s, 12H), 0.19 (s, 6H)。

1.1.4 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -

氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇

在 10°C 下，將含於 20 ml 四氫呋喃中之 5.27 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-(17R)-螺-[雌甾-1,3,5(10)-三烯-17,2'-環氧乙烷]之第二溶液滴加至 2 M 之氫化鋁鋰 (5.03 ml) 溶液中，並將該混合物在室溫下攪拌 2 小時。為完成反應，添加 8 ml 丙酮及 70 ml 檸檬酸溶液，用 80 ml 醋酸乙酯稀釋該混合物，分離各相，用醋酸乙酯萃取水相並用氯化鈉溶液沖洗組合的有機相，在硫酸鈉上乾燥，在減壓下濃縮並在矽膠上使用己烷/醋酸乙酯層析。此獲得 2.75 g 純 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇。

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.17 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.57 (s(br), 1H), 5.52 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.19 (s, 6H)。

1.1.5 甲基-(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺

在 -20°C 下，將 4.0 g 甲胺壓縮至含於 10 ml 純四氫呋喃中之 2.9 g 8,8,9,9,9-五氟壬基甲苯磺酸鹽 [WO 99/33855，第 20 頁，CAS: 228570-38-5] 之溶液中，並將該混合物在壓力容器中於室溫下攪拌過夜。在 -20°C 下將該壓力容器排氣並使其升溫至室溫，以使過量的甲胺蒸發。將反應溶液溶於二氯甲烷中，用水沖洗，於硫酸鎂上乾燥並在減壓下濃縮。此獲得 1.58 g 甲基-(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺粗產物。

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 2.60 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94-2.14 (m, 2H), 1.57-1.68 (d, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H),

1.34-1.46 (m, 6H)。

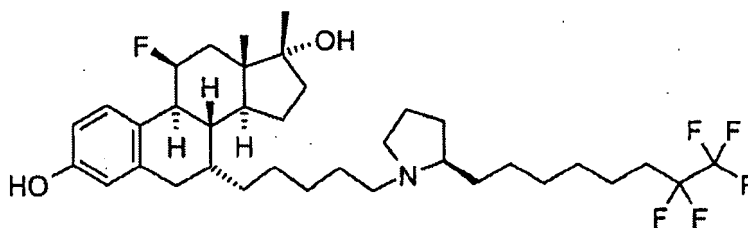
1.2 最終產物之製法

將 0.22 g 碳酸鈉、0.63 g 碘化鈉及 0.78 g (8,8,9,9,9-五氟壬基)甲胺添加至含於 6.29 ml 二甲基甲醯胺中之 1.1 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇之溶液中，並將該混合物在 80°C 下攪拌 5 小時。為完成反應，用 10 ml 醋酸乙酯稀釋該混合物並用水及碳酸氫鈉溶液沖洗，並在硫酸鎂上乾燥有機相、過濾並在減壓下濃縮。將此粗產物溶於 9.44 ml 乙醇中，添加 0.73 g 氟化鉀及 0.2 ml 水並將該混合物在室溫下攪拌 14 小時。隨後在減壓下濃縮該混合物並於矽膠上使用己烷/醋酸乙酯層析。此獲得 577 mg 純 [5-(11 β -氟-3,17 α -二羥基-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-7 α -基)戊基](甲基)(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺。

H-NMR: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7.18 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.52 (s(br), 1H), 5.60 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.88 (d, 3H)。

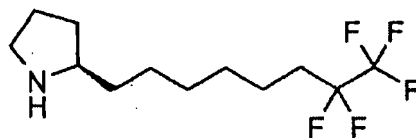
實例 2

11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇

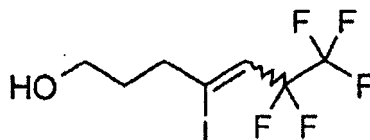


2.1 中間物之製法

2.1.1 (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉

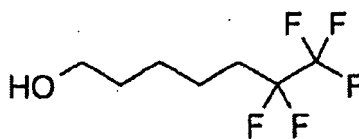


a) 6,6,7,7,7-五氟-4-碘庚-4-烯-1-醇



在 -12°C 下，將507 g五氟碘乙烷添加至含於1.5 L乙腈及1.14 L水中之150 g 4-戊炔-1-醇之溶液中。隨後添加150 g碳酸氫鈉與294 g連二硫酸鈉(純度85%)之混合物，並將該混合物在 -10 至 0°C 下攪拌1小時。藉由TLC檢查該反應且隨後將反應混合物添加至水中並用醋酸乙酯萃取，並用飽和氯化鈉溶液沖洗該萃取物並在硫酸鈉上乾燥。在過濾之後，在旋轉蒸發器上於100 mbar下仔細濃縮該萃取物。此獲得6,6,7,7,7-五氟-4-碘庚-4-烯-1-醇之粗產物(650 g)。

b) 6,6,7,7,7-五氟庚-1-醇 CAS [344452-11-5]

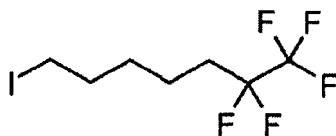


在室溫下，將118 g鈹-1-碳添加至含於3 L醋酸乙酯及500 ml三乙胺中之650 g粗製6,6,7,7,7-五氟-4-碘庚-4-烯-1-醇之溶液中，且隨後將該混合物在氫氣氛下於大氣壓下氫化，並藉由 $^1\text{H-NMR}$ 監測反應進程。在過濾及用醋酸乙酯沖洗觸媒之後，用水、1%濃度的鹽酸及飽和氯化鈉溶液沖洗有機相。在用硫酸鈉乾燥並將溶劑仔細濃縮至50 mbar之後，在油泵真空(0.5 mbar)中於 65°C 下蒸餾殘留

物，以獲得 6,6,7,7,7-五氟庚-1-醇 (235 g)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 3.66 (t, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 7H)。

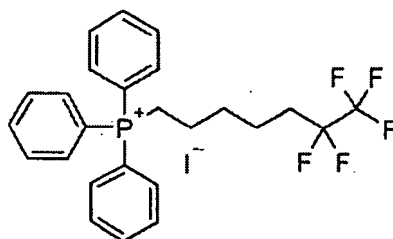
c) 1,1,1,2,2-五氟-7-碘庚烷



在室溫下，將 61.56 g 碘伴隨冷卻添加至含於 500 ml 二氯甲烷中之 64.25 g 三苯基磷之溶液中，並將該混合物攪拌 15 分鐘。隨後以 1 小時的時間，滴加含於 60 ml 二氯甲烷中之 50 g 6,6,7,7,7-五氟庚-1-醇之溶液，並將該混合物再攪拌小時。將該混合物添加至水中並用二氯甲烷萃取，並用飽和氯化鈉溶液沖洗有機相、於硫酸鈉上乾燥、過濾並於旋轉蒸發器上仔細濃縮。用 300 ml 己烷消解該殘留物並將所獲得的己烷相在 10 mbar 下蒸餾，此獲得 1,1,1,2,2-五氟-7-碘庚烷 (62.4 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.20 (t, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.43-1.69 (m, 4H)。

d) 碘化(6,6,7,7,7-五氟庚基)三苯基磷

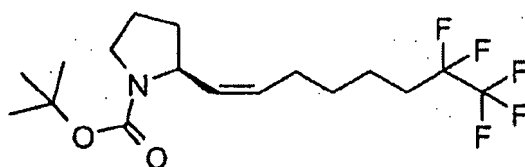


將 313 g 1,1,1,2,2-五氟-7-碘庚烷添加至含於 1.26 L 乙腈中之 260 g 三苯基磷之懸浮液中，並將該混合物在回流下加熱 18 小時。將溶劑濃縮，並將產物自第三丁基甲基醚再

結晶兩次。此獲得呈白色粉末之碘化(6,6,7,7,7-五氟庚基)三苯基磷(567 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.66-7.91 (m, 15 H), 3.76 (m, 2H), 1.50-2.10 (m, 8H)。

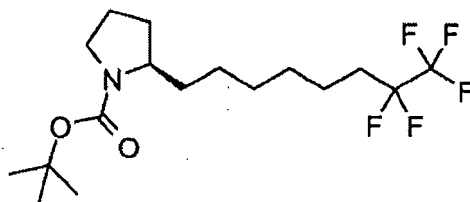
e) (S)-2-[(Z)-7,7,8,8,8-五氟辛-1-烯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在-40°C下，將738 ml六甲基二矽氮烷鈉(含於四氫呋喃中之1 M溶液)以10分鐘時間添加至含於3.8 L四氫呋喃中之468.38 g碘化(6,6,7,7,7-五氟庚基)三苯基磷之溶液中，並將該混合物在此溫度下靜置2小時。隨後以15分鐘時間添加147 g (2S)-2-甲醯基-1-吡咯啉甲酸第三丁酯之850 ml溶液，並將該混合物在-40°C下攪拌1小時，升溫至室溫並再攪拌一小時。在添加2.5 L己烷之後，將該混合物濃縮至其原體積的1/3，添加第三丁基甲基醚並允許所得沉澱物沉降。隨後將該混合物過濾，用丁基甲基醚沖洗濾餅並將濾液濃縮至乾。於矽膠上進行快速層析(己烷/醋酸乙酯)，獲得(S)-2-[(Z)-7,7,8,8,8-五氟辛-1-烯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(155.7 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 5.33 (m, 2H), 4.47 (br. s, 1 H), 3.37 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

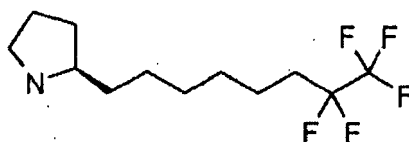
f) (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



在室溫下，將 6.19 g 氧化鉑添加至含於 1.4 l 甲醇及 300 ml 水中之 61.9 g (S)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛-1-烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之溶液中，並將該混合物在大氣壓下氫化直至已完成氫吸收。在經由硅藻土(Celite)層過濾之後，將濾液濃縮，溶於醋酸乙酯中，分離出水相並於硫酸鈉上乾燥有機相並濃縮。經由 PTFE 過濾器過濾溶液，繼而蒸發至乾。所得粗產物 (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (59.6 g) 可直接用於下一步驟中。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.71 (br. s, 1H), 3.21-3.43 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

g) (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉



在室溫下，將 35 ml 鹽酸 (37% 濃度) 添加至含於 636 ml 1,4-二噁烷中之 35 g (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之溶液中，且隨後將該混合物在 50°C 下加熱 1 小時。接著將該混合物濃縮，添加二氯甲烷，用飽和碳酸氫鈉溶劑及水沖洗該混合物 2 次，於硫酸鎂上乾燥及濃縮，並藉由 kugelrohr 蒸餾法 (沸點：110-125°C, 1 torr) 純化該產物。此獲得 (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉 (21.21 g)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 3.00 (ddd, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.81 (ddd, 1 H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 6H), 1.28-1.51 (m, 8H), 1.21 (m, 1H)。

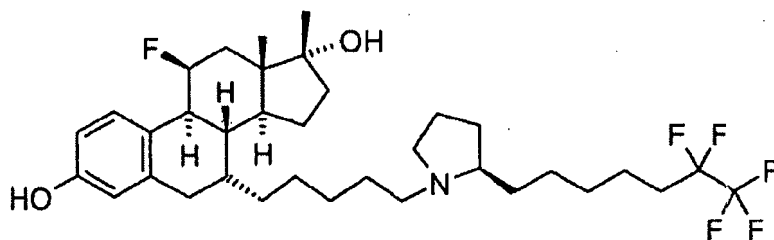
2.2 最終產物之製法

類似於實例1之步驟1.2，1.1 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氟戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及860 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉(作為胺)在快速層析之後生成11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(772 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 7.19 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.55 (s(br), 1H), 5.60 (d, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.88 (d, 3H)。

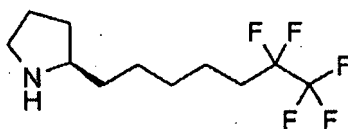
實例3

11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇

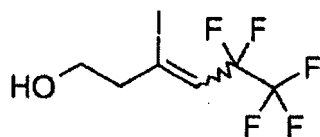


3.1 中間物之製法

3.1.1 (R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉

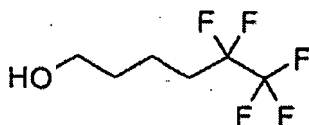


a) 5,5,6,6,6-五氟-3-碘己-3-烯-1-醇



類似於實例 2.1.1 a) 中所述之方法，使用 280 g 3-丁炔-1-醇及 1136 g 五氟乙基碘獲得 5,5,6,6,6-五氟-3-碘己-3-烯-1-醇 (1205 g) 之粗產物，其可直接用於下一步驟中。

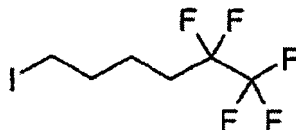
b) 5,5,6,6,6-五氟己-1-醇 (ZK 6074973, CAS [58556-45-9])



類似於實例 2.1.1 b) 中所述之方法，利用 319.5 g 5,5,6,6,6-五氟-3-碘己-3-烯-1-醇獲得 5,5,6,6,6-五氟己-1-醇 (223 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3.69$ (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 5H)。

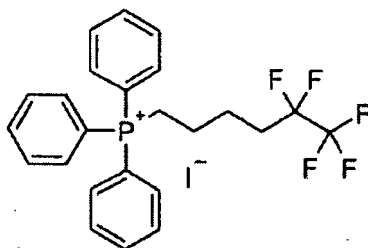
c) 1,1,1,2,2-五氟-6-碘己烷



類似於實例 2.1.1 c) 中所述之方法，利用 223 g 5,5,6,6,6-五氟己-1-醇獲得 1,1,1,2,2-五氟-6-碘己烷 (223 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3.20$ (t, 2H), 1.85-2.15 (m, 4H), 1.66-1.79 (m, 2H)。

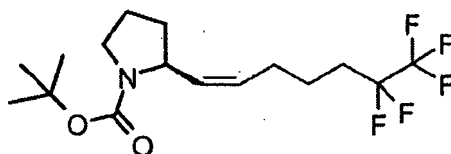
d) 碘化(5,5,6,6,6-五氟己基)三苯基磷



類似於實例 2.1.1 d) 中所述之方法，利用 334 g 1,1,1,2,2-五氟-6-碘己烷獲得碘化(5,5,6,6,6-五氟己基)三苯基磷(671 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 7.65-7.92 (m, 15 H), 3.88 (m, 2H), 1.73-2.22 (m, 6H)。

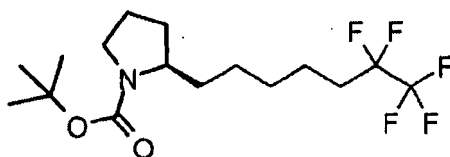
e) (S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-五氟庚-1-烯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



類似於實例 2.1.1 e) 中所述之方法，利用 318 g 碘化(5,5,6,6,6-五氟己基)三苯基磷(671 g)獲得(S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-五氟庚-1-烯基]吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(132.7 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 5.29-5.49 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

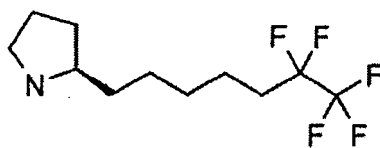
f) (R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



類似於實例 2.1.1 f) 中所述之方法，利用 132 g (S)-2-((Z)-6,6,7,7,7-五氟庚-1-烯基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯獲得(R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(135 g)。

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.72 (br. s, 1H), 3.23-3.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

g) (R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉



類似於實例 2.1.1 g) 中所述之方法，利用 20.5 g (R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯獲得 (R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉 (13 g)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 4.09 (br s, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.61-1.94 (m, 5H), 1.21-1.59 (m, 9H)。

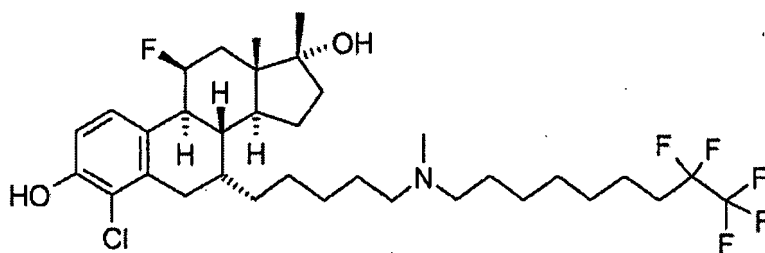
3.2 最終產物之製法

類似於實例 1 之步驟 1.2，1.1 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及 820 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟庚基)吡咯啉(作為胺)在快速層析之後生成 11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇 (760 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 7.18 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.53 (s(br), 1H), 5.60 (d, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.88 (d, 3H)。

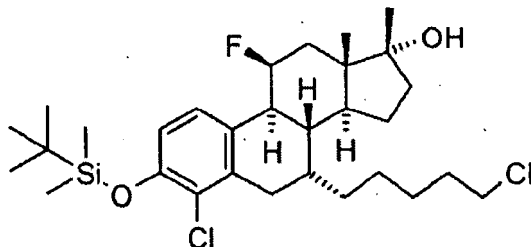
實例 4

4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



4.1 中間物之製法

4.1.1 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇



在氮氣氛下，將 505 mg 2,3,4,5,6,6-六氯-2,4-環己二烯-1-酮添加至含於 9 ml 二甲基甲醯胺中之 732 mg 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇之溶液中，並將該混合物在室溫下攪拌 22 小時。繼而另外添加 126 mg 2,3,4,5,6,6-六氯-2,4-環己二烯-1-酮，並在 7 小時之後添加最後一份 126 mg 該物質。將反應混合物另外攪拌 56 小時且隨後濃縮，並將粗產物在矽膠上重複層析(己烷/醋酸乙酯)。此獲得 444 mg 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.12 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.06 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (d, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.22 (s, 3H)。

4.2 最終產物之製法

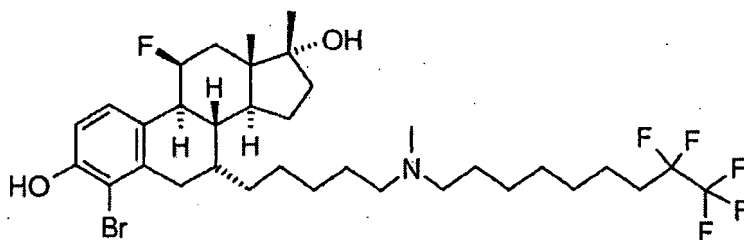
類似於實例 1 之步驟 1.2，428 mg 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇及 284 mg (8,8,9,9,9-五氟壬基)甲胺

(作為胺)在快速層析之後生成4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(176 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H)。

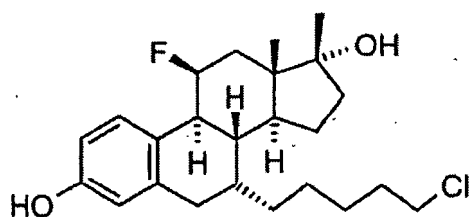
實例5

4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



5.1 中間物之製法

5.1.1 7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇

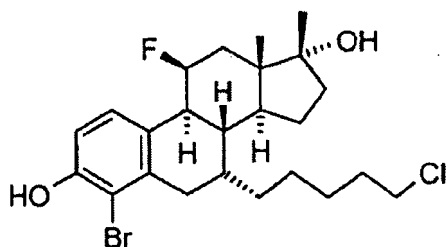


將2.13 g 氟化鉀及0.55 ml水連續添加至含於27 ml乙醇中之3.2 g 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇之溶液中，並將該混合物在室溫下攪拌18小時。將溶劑濃縮，且隨後將殘留物溶於醋酸乙酯中並用水及氯化鈉溶液沖洗2次。過濾有

機相並於旋轉蒸發器上移除溶劑，且然後於矽膠上進行快速層析(己烷/醋酸乙酯)，此獲得7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(2.74 g)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.57 (s (br.), 1H), 5.60 (d, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.51 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.54 (dd, 1H), 0.88 (d, 3H)。

5.1.2 4-溴-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



在0°C下，將含於167 ml氯仿中之1.17 g N-溴琥珀醯亞胺之溶液添加至含於278 ml氯仿中之2.5 g 7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇之溶液中，且隨後將該混合物在此溫度下攪拌30分鐘。然後將該混合物緩慢加熱至室溫並另外攪拌30分鐘。將該反應混合物濃縮，並將殘留物溶於醋酸乙酯中，用水沖洗2次，於硫酸鎂上乾燥，過濾並再次濃縮至乾。於矽膠上進行快速層析(己烷/醋酸乙酯)，獲得4-溴-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(1.86 g)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.25 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.52 (t, 2H), 2.95 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H)。

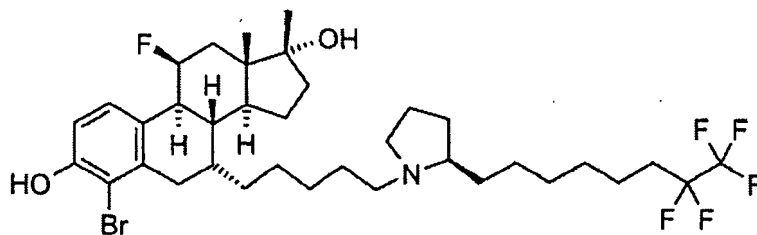
5.2 最終產物之製法

在室溫下，將 77.1 mg 碳酸鈉、218.1 mg 碘化鈉及 270 mg (8,8,9,9,9-五氟壬基)甲胺添加至含於 2.18 ml 二甲基甲醯胺中之 355 mg 4-溴-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇之溶液中。然後在 85°C 攪拌該混合物 5 小時。在移除溶劑之後，將殘留物溶於醋酸乙酯中並用水及半飽和碳酸氫鈉溶液沖洗該溶液、用硫酸鎂乾燥並過濾，且於旋轉蒸發器上移除溶劑。於矽膠上進行快速層析(胺相；己烷/醋酸乙酯)，獲得 4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(228 mg)，其係自二乙基醚中再結晶。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H)。

實例 6

4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



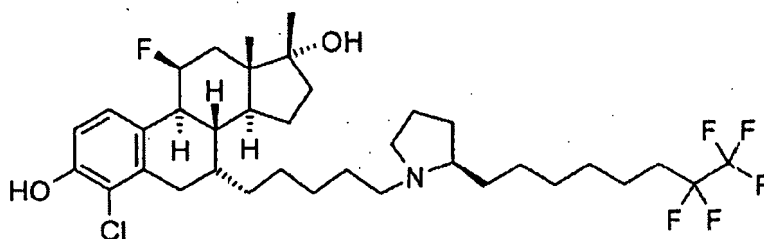
類似於實例 5 之步驟 5.2，223 mg 4-溴-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及 187 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉(作為胺)(化合物 2.1.1)在快速層析(胺相；己烷/醋酸乙酯)之後生成 4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]

戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(250 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ =7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (d, 3H)。

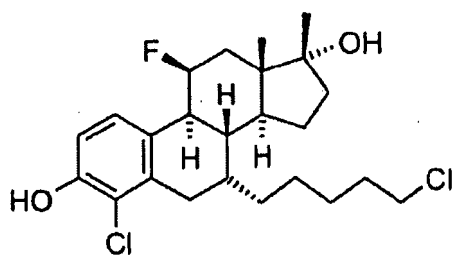
實例 7

4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



7.1 中間物之製法

7.1.1 4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



在室溫下，將164 mg氟化鉀及42 μ l水連續添加至含於8 ml乙醇中之262 mg 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇之溶液中，並將該混合物在室溫下攪拌24小時。將溶劑濃縮，並將殘留物溶於醋酸乙酯中並用水沖洗。在過濾有機相並於旋轉蒸發器上移除溶劑之後，繼而於矽膠上進行快速層析(己烷/醋酸乙酯)，獲得4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(94 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 7.21 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.55 (s (br.), 1H), 3.52 (t, 2H), 2.98 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H)。

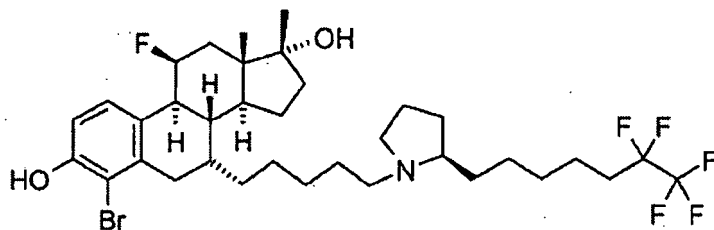
7.2 最終產物之製法

類似於實例 5 之步驟 5.2，206 mg 4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及 209 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉(作為胺)(化合物 2.1.1)在重複快速層析(矽膠之後為胺相；己烷/醋酸乙酯)之後生成 4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇 (165 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 7.20 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.876 (s (br.), 3H)。

實例 8

4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



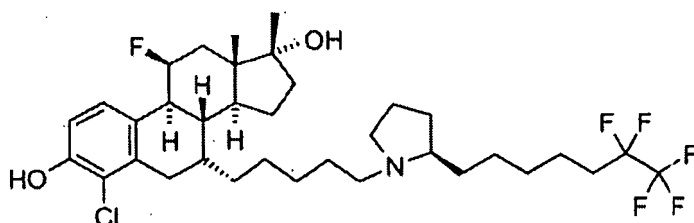
類似於實例 5 之步驟 5.2，255 mg 4-溴-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及 178 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟庚基)吡咯啉(作為胺)在快速層析(矽膠：己烷/醋酸乙酯)之後生成 4-溴-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-

[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(287 mg)。

¹H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (d, 3H)。

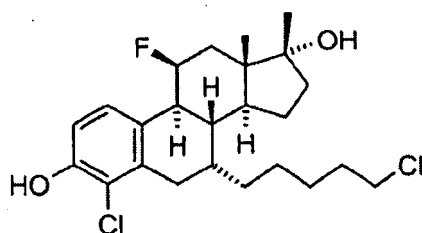
實例 9

4-氯-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



9.1 中間物之製法

9.1.1 4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



除根據實例7之步驟7.1.1之程序以外，可藉由在氮氣氮下將239 mg 2,3,4,5,6,6-六氯-2,4-環己二烯-1-酮添加至含於6 ml二甲基甲醯胺中之325 mg (5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇之溶液中並在室溫下攪拌24小時來製備4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇。隨後另外添加12 mg的2,3,4,5,6,6-六氯-2,4-環己二烯-1-酮。在另外攪拌56小時之

後，將反應混合物添加至水中並用醋酸乙酯萃取。在乾燥及濃縮有機相之後，繼而於矽膠上進行快速層析(己烷/醋酸乙酯)，獲得4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(240 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, 如 7.1.1 中所述。

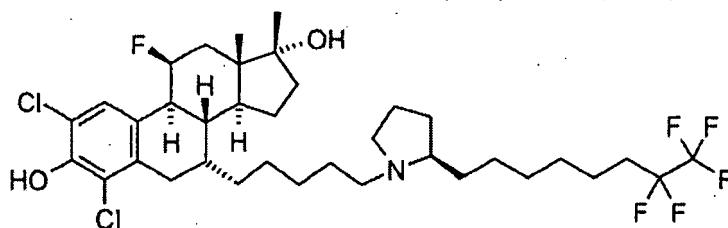
9.2 最終產物之製法

類似於實例 5 之步驟 5.2，240 mg 4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氯-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及 238 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟庚基)吡咯啉(作為胺)在重複進行快速層析(矽膠之後為胺相；己烷/醋酸乙酯)後生成4-氯-11 β -氯-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(205 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H)。

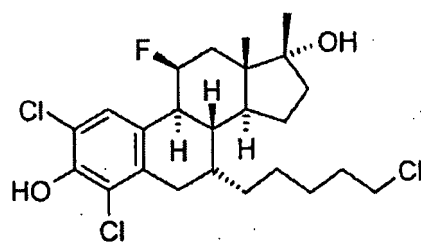
實例 10

2,4-二氯-11 β -氯-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



10.1 中間物之製法

10.1.1 7 α -(5-氯戊基)-2,4-二氯-11 β -氯-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇



除所需的純目標結構以外，實例4之步驟4.4.1中所述的氯化作用在快速層析之後亦獲得少量的3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4-氯-7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇與3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-7 α -(5-氯戊基)-2,4-二氯-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 α -醇之混合物，其係根據實例7.1.1中所述之方法進行去矽烷基化。於矽膠上進行快速層析(己烷/醋酸乙酯)，獲得7 α -(5-氯戊基)-2,4-二氯-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(76 mg)。

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.28 (s, 1H), 5.82 (s (br.) 1H), 5.53 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 2.97 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

10.2 最終產物之製法

類似於實例5之步驟5.2，76 mg 7 α -(5-氯戊基)-2,4-二氯-11 β -氟-17 β -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇及65 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉(作為胺)(化合物2.1.1)在快速層析(矽膠；己烷/醋酸乙酯)、製備型HPLC及使用碳酸氫鈉溶液移除微量甲酸之後獲得2,4-二氯-11 β -氟-17 β -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇(16 mg)。

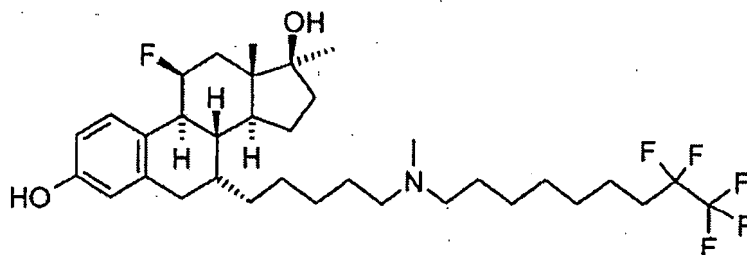
H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.27 (s, 1H), 5.54 (d, 1H),

3.13 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (d, 3H)。

B. 對照17 α -烷基化合物之製法

C1:

11 β -氟-17 α -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇 CAS [536975-64-1]



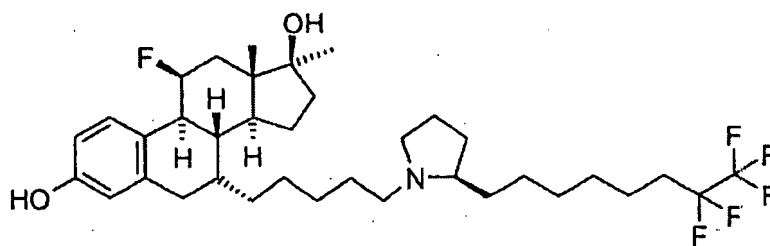
將12.75 g 甲基-(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺及5.47 g 碳酸鈉添加至含於200 ml 純二甲基甲醛中之19.5 g 7 α -(5-溴戊基)-11 β -氟-17 α -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇(WO 2003/045972, 第27頁, 2.2a)之溶液中。將該混合物在80°C下攪拌5.5小時。在移除溶劑之後, 將殘留物溶於醋酸乙酯中, 用水及半飽和碳酸氫鈉溶液沖洗該混合物, 用硫酸鎂乾燥並過濾, 並於旋轉蒸發器上移除溶劑。於矽膠上進行快速層析(胺相; 己烷/醋酸乙酯), 獲得11 β -氟-17 α -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇(14.5 g), 其係自二乙基醚中再結晶;

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ =7.16 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.40-2.34 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.06 (d, 3H)。

C2:

11 β -氟-17 α -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)-1-吡

咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇

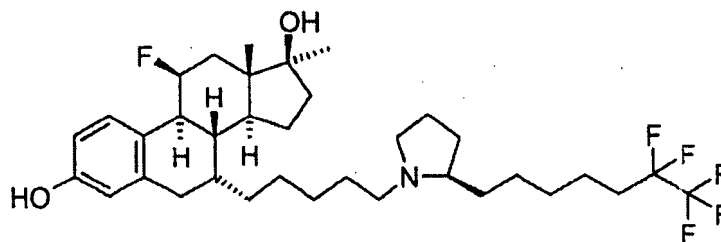


將 3.0 g (2R)-2-(7,7,8,8,8-五氟辛基)吡咯啉、2.01 g 碳酸鈉及 2.53 g 碘化鈉添加至含於 45 ml 純二甲基甲醯胺中之 3.45 g 7 α -(5-氟戊基)-11 β -氟-17 α -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇之溶液中。隨後將該混合物在 100 $^{\circ}$ C 下攪拌 5 小時。在移除溶劑之後，將殘留物溶於醋酸乙酯中，用水及半飽和碳酸氫鈉溶液沖洗該混合物，用硫酸鈉乾燥並過濾並於旋轉蒸發器上移除溶劑。於矽膠上進行快速層析(胺相；己烷/醋酸乙酯)，獲得 11 β -氟-17 α -甲基-7 α -[5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇(4.5 g)，其係自二乙基醚再結晶。

H-NMR: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7.17 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 1.06 (d, 3H)。

C3:

11 β -氟-17 α -甲基-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)-1-吡咯啉基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇



將 11.83 g (2R)2-(6,6,7,7,7-五氟庚基)吡咯啉、2.6 g 碳酸鈉及 7.33 g 碘化鈉添加至含於 50 ml 純二甲基甲醯胺中之 10 g 7 α -(5-氯戊基)-11 β -氟-17 α -甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇之溶液中。隨後將該混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。在移除溶劑之後，將殘留物溶於醋酸乙酯中，用水及半飽和碳酸氫鈉溶液沖洗該混合物，用硫酸鈉乾燥並濾出，並於旋轉蒸發器上移除溶劑。於矽膠上進行快速層析(胺相；己烷/醋酸乙酯)，獲得 11 β -氟-17 α -甲基-7 α -[5-[甲基(7,7,8,8,8-五氟壬基)胺基]戊基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇(9.84 g)，其係自二乙基醚再結晶。

H-NMR: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7.15 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 1.05 (d, 3H)。

C. 定性分析

C.1 定性分析試驗之描述

C.1.1 代謝安定性：

測試物質之代謝安定性係藉由以 0.3 μ M 之濃度在具有人類肝臟微粒體(將蛋白質含量調節為 0.5 mg/ml)之懸浮液中培養而測定。培養體積為 3.03 ml，其中首先注入含於 pH 為 7.4 的磷酸鹽緩衝液(磷酸鈉緩衝液，100 mM(NaH₂PO₄ × H₂O + Na₂HPO₄ × 2H₂O))中之 2.4 ml 微粒體懸浮液，其係藉由添加 0.6 ml 輔因子混合物(由 1.2 mg NADP、3 IU 葡萄糖 6-磷酸鹽脫氫酶、14.6 mg 葡萄糖 6-磷酸鹽及含於 pH 7.4 之磷酸鹽緩衝液中之 4.9 mg MgCl₂ 組成)活化。藉由添加 30 μ L

測試物質原液開始此分析，其中該原液之組成係使得溶劑濃度在培養期間為DMSO<0.2%及甲醇<1%。在37°C的培養溫度下進行60分鐘的培養，在此期間微粒體係藉由連續攪拌(在300 rpm下之Tec Control Shaker RS 485)保持在均質懸浮液中。在6個不同的時間點(2、8、16、30、45及60分鐘)，在各情況下移出250 μ l等分試樣並立即添加至相同體積的冰冷甲醇中並封蓋。將樣品在-20°C下冷凍過夜且隨後在3000 rpm下離心15分鐘，之後移出100 μ l的澄清上清液以測定濃度。使用Agilent 1200 HPLC系統結合LCMS/MS檢測進行分析。

利用濃度隨著時間的減少測定上述微粒體培養混合物中測試物質的半衰期，其進一步用於計算「固有清除率」(代謝清除測試物質之最大肝臟微粒體速度)。此「固有清除率」本身可與不同的生理學參數一起用於評估人類之最大代謝清除率，其中以上所提及之原理僅能代表階段1代謝反應(一般而言為Zytochrom P450酶或黃素單加氧酶之氧化還原反應，及酯酶及醃胺酶之水解反應)。生理學參數為：人類肝臟血流量：1.3 l/kg/h；比肝重(每kg體重)：21 g/kg；微粒體蛋白質含量：40 mg/g肝。此外，假定(i)測試物質在人類中的再吸收率為100%，及(ii)可以初次通過方式計算所評估的代謝清除率，評估最大口服生物利用度(F_{max})。

公式及簡述：表觀固有CL[以ml/(min*mg蛋白質)計]：
表示培養混合物中測試物質之清除常數kel(以min⁻¹計)除

以微粒體蛋白質含量(40 mg/ml)。固有CL[以 $l/(h \cdot kg)$ 計]：肝臟(微粒體)代謝清除測試物質之最大能力，除非肝臟血流量係限制因素($kel \cdot \text{肝重量}$)/培養物中的肝比例(微粒體含量)。均勻攪拌的血CL[以 $l/(h \cdot kg)$ 計]：評估的血液清除率(經由階段1代謝)： $(QH \cdot \text{固有CL}) / (QH + \text{固有CL})$ 。Fmax [%計]：測試物質在經口投與之後的最大生物利用度： $(1 - \text{均勻攪拌的血CL} / QH) \cdot 100$ 。

C.1.2 生物利用度

在具有至少5 kg及至多12 kg體重的雌性蘇醒犬中測定測試物質之胃內生物利用度。為此，對於靜脈內15分鐘輸注及灌胃投藥而言，皆將測試物質以溶解形式與相容量之相容增溶劑(諸如PEG400及/或乙醇)一起投與。

靜脈內投藥：

以0.2-1 mg/kg的低劑量，以15分鐘的時間輸注測試物質。在5分鐘、10分鐘、15分鐘(例如在輸注即將結束前)、20分鐘、30分鐘、45分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h的時間點(基於輸注開始時)，抽取約1-1.5 ml的血液樣品。將血液樣品不搖晃地儲存於鋰/肝素管(來自Sarstedt之Monovettes®)中並在3000 rpm下離心15分鐘。自上清液(血漿水)移出100 μ l等分試樣並藉由添加400 μ l的冷ACN而沉澱。將沉澱的樣品在-20°C下冷凍過夜且隨後在3000 rpm下離心15分鐘，之後移出150 μ l澄清上清液以測定濃度。使用Agilent 1200 HPLC系統結合LCMS/MS檢測進行分析。PK參數之計算(經由PK計算軟體，例如WinNonLin®)：

血漿 CL：測試物質之總血漿清除率(以 L/kg/h 計)；血液 CL：測試物質之總血液清除率(以 L/kg/h 計)，其中(血液 CL=血漿 CL*Cp/Cb)；Vss：安定狀態下表觀分佈容積(以 L/kg 計)；T1/2：在指定間隔時間內之半衰期(此處為終點 T1/2，以 h 計)；AUCnorm：自 0 時間點推算至無窮大之血漿濃度時間曲線下方之面積除以劑量(以 kg*L/h 計)；AUC(0-tn)norm：自 0 時間點至存在可測量的血漿濃度之最終時間點之血漿濃度曲線下方的積分面積除以劑量(以 kg*L/h 計)；Cmax：血漿中測試物質之最大濃度(以 µg/L 計)；Cmax,norm：血漿中測試物質之最大濃度除以劑量(以 kg/L 計)；Cb/Cp：血液：血漿濃度分佈之比例。

灌胃投藥：

以 1-2 mg/kg 的低劑量，將測試物質經由胃管以團藥灌胃投與至未進食的雌犬。在 15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 的時間點(基於輸注開始時)，移取約 1-1.5 ml 血液。將血液樣品不搖晃地儲存於鋰-肝素管(來自 Sarstedt 之 Monovettes®)中並在 3000 rpm 下離心 15 分鐘。自上清液(血漿水)移取 100 µl 等分試樣並經由添加 400 µl 冷 ACN 而沉澱。將沉澱的樣品在 -20°C 下冷凍過夜且隨後在 3000 rpm 下離心 15 分鐘，之後移取 150 µl 澄清上清液以測定濃度。使用 Agilent 1200 HPLC 系統結合 LCMS/MS 檢測進行分析。

PK 參數之計算(經由 PK 計算軟體，例如 WinNonLin®)：

AUCnorm：自零時間點推算至無窮大之血漿濃度時間曲線

下方之面積除以劑量(以 $\text{kg}\cdot\text{L}/\text{h}$ 計)； $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$ ：自零時間點至存在可測量的血漿濃度之最終時間點之血漿濃度時間曲線下方的積分面積除以劑量(以 $\text{kg}\cdot\text{L}/\text{h}$ 計)； C_{max} ：血漿中測試物質之最大濃度(以 $\mu\text{g}/\text{L}$ 計)； $C_{\text{max,norm}}$ ：血漿中測試物質之最大濃度除以劑量(以 kg/l 計)； $T_{1/2}$ ：在指定時間間隔內之半衰期(此處為終點 $T_{1/2}$ ，以 h 計)； $F_{\text{obs}}\%$ ：所觀察到的口服生物利用度，其係i.e.投藥後之 $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$ 除以i.e.投藥後之 $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$ 。 t_{max} ：測量到血漿中測試物質之最大濃度之時間點。

C.2 結果

表2顯示PK定性分析之結果

(C1-3：直接類似物，即其區別僅在於位置17上之立體異構)。

化合物[實例]	F_{max} (微粒體) [%]	F_{obs} (犬) [%]
1	39	16
C1	9	2.8
2	36	13
C2	9	2
3	40	13
C3	8	3.1
4	39	
5	55	
6	34	
7	47	14
8	48	
9	42	
10	34	

表 2

具有 17 β -基團之根據本發明之化合物比直接類似物優異，因為其在灌胃投藥之後，於人類微粒體中具有增加的代謝安定性且在犬中具有增加的生物利用度。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99118274

※申請日： 99.05.15

※IPC 分類： ~~C07C~~ A61K 31/56 (2006.01)

C07J 3/00 (2006.01)

A61P 5/32 (2006.01)

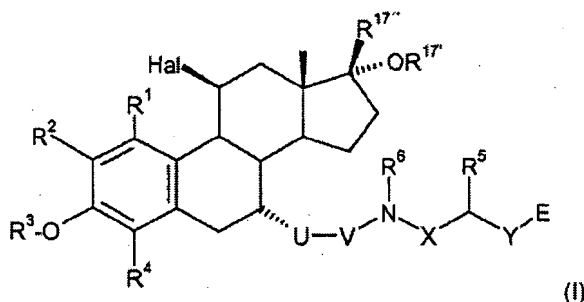
一、發明名稱：(中文/英文)

17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯

17 β -ALKYL-17 α -OXY-OESTRATRIENES

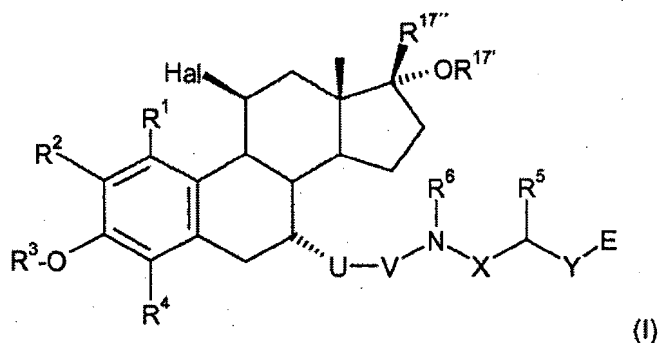
二、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(I) 17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯、其製備方法、17 β -烷基-17 α -氧基-雌甾三烯於製備藥物上之用途及一種包含此等化合物之醫藥製劑。



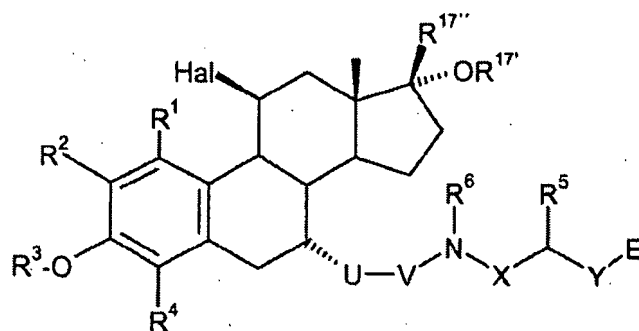
三、英文發明摘要：

The invention relates to 17 β -alkyl-17 α -oxy-estratrienes of the formula (I), to processes for their preparation, to the use of the 17 β -alkyl-17 α -oxy-estratrienes for preparing pharmaceuticals and to pharmaceutical preparations comprising these compounds.



七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽；

其中

Hal 代表氟或氯，其係附接於雌甾三烯骨架之11 β -位置中；及

R¹、R²及R⁴係彼此獨立地代表氫、氟、氯或溴，及

R³ 代表氫或C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷醯基，及

R^{17'} 代表氫或C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷醯基，

R^{17''} 代表視需要經單-或多氟化之C₁-C₄-烷基、C₂-C₄-烯基或C₂-C₄-炔基，

其中R^{17'}-O及R^{17''}係分別在17 α -位置及17 β -位置附接至雌甾三烯骨架上；及

U 代表直鏈或分支鏈C₁-C₁₃-伸烷基、C₂-C₁₃-伸烯基或C₂-C₁₃-伸炔基，或

代表基團A-B，其中

A係附接至雌甾三烯骨架上且係經由-CH₂-附接至雌甾三烯骨架上之亞苺基，伸苺基或經由烷基附

接至雌甾三烯骨架上之 C_1 - C_3 -伸烷基-伸苯基，且
 B係直鏈或分支鏈 C_1 - C_{13} -伸烷基、 C_2 - C_{13} -伸烯基
 或 C_2 - C_{13} -伸炔基，且

其中A及B亦可經由氧原子相互附接，

V 代表亞甲基或 $-C(O)-$ 基團及

X 代表鍵或 C_1 - C_3 -伸烷基及

R^5 代表氫或 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_4 -烯基或 C_2 - C_4 -炔基

R^6 代表氫或基團 $-CH_2-R^7$ 或 $C(O)-R^7$ ，其中 R^7 代表氫
 或直鏈或分支鏈非氟化或至少部份氟化之 C_1 - C_6 -
 烷基、 C_2 - C_6 -烯基或 C_2 - C_6 -炔基，其可經羥基單-
 或多取代，或

R^5 及 R^6 與X及側鏈之氮原子一起形成4-或6員雜環基環，
 其除側鏈之氮原子外可具有其他雜原子及/或可
 包含羰基，

Y 代表 C_5 - C_8 -伸烷基，

E 代表 C_1 - C_4 -全氟烷基或代表經鹵素或 $-CF_3$ 單-至五
 取代之苯基。

2. 如請求項1之化合物及其對映異構體及非對映異構體、
 其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中

Hal 代表氟及

R^1 、 R^2 及 R^4 係彼此獨立地代表氫、氯或溴，及

R^3 代表氫、甲基或乙醯基，及

R^5 代表氫或 C_1 - C_3 -烷基，及

R^6 代表氫或 $-CH_2-R^7$ ，其中 R^7 代表氫或甲基或乙

基，或

R^5 及 R^6 與側鏈之氮原子一起形成5員雜環基環，其除側鏈之氮原子外可具有其他雜原子及/或可包含羰基，及

$R^{17'}$ 代表氫、甲基或乙醯基，及

$R^{17''}$ 代表甲基、乙炔基或三氟甲基，及

U 代表伸丁基、伸戊基、伸己基或伸庚基，及

V 代表亞甲基，及

X 代表鍵或亞甲基，及

Y 代表鍵或 C_5 - C_7 -伸烷基，及

E 代表 $-C_2F_5$ 、 $-C_3F_7$ 、 $-C_4F_9$ 或代表三氟甲基苯基。

3. 如請求項1或2之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中

R^1 代表氫，及

R^2 代表氫或氯，及

R^4 代表氫、氯或溴。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中

R^3 代表氫。

5. 如請求項1至4中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中

Hal代表氟。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中

代表氫且 R^6 代表甲基或

R^5 及 R^6 與側鏈之氮原子一起形成吡咯啉環。

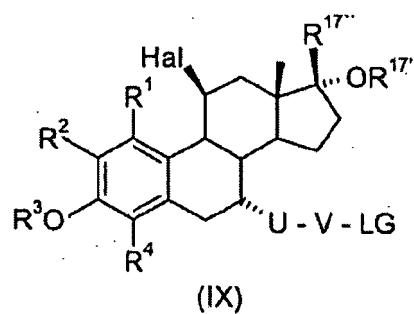
7. 如請求項1至6中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中 $R^{17'}$ 代表氫且 $R^{17''}$ 代表甲基。
8. 如請求項1至7中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中U代表正伸丁基。
9. 如請求項1至8中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中V代表亞甲基。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中X代表鍵。
11. 如請求項1至10中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中Y代表正伸戊基或正伸己基。
12. 如請求項1至11中任一項之化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中E代表 $-C_2F_5$ 。
13. 如請求項1之式(I)化合物及其對映異構體及非對映異構體、其鹽、溶劑化物及溶劑化物之鹽，其中

R^1 代表氫，及

R^2 代表氫或氯，及

- R^4 代表氫、氯或溴，及
 R^3 代表氫，及
 Hal 代表氯，及
 R^5 代表氫且 R^6 代表甲基，或
 R^5 及 R^6 與側鏈之氮原子一起形成吡咯啶環，及
 $R^{17'}$ 代表氫，及
 $R^{17''}$ 代表甲基，及
 U 代表正伸丁基，及
 V 代表亞甲基，及
 X 代表鍵，及
 Y 代表正伸戊基或正伸己基，及
 E 代表 $-C_2F_5$ 。

14. 一種式 (IX) 中間物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Hal 、 $R^{17'}$ 、 $R^{17''}$ 、 U 及 V 具有如請求項 1 至 13 中任一項之定義且 LG 代表磺酸酯基或鹵基。

15. 如請求項 1 至 13 中任一項之化合物，其係用作藥物。

16. 一種如請求項 1 至 13 中任一項之化合物之用途，其係用於製備用於治療雌激素依賴性疾病之藥劑。

17. 一種醫藥調配物，其包括如請求項 1 至 13 中任一項之化合物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

