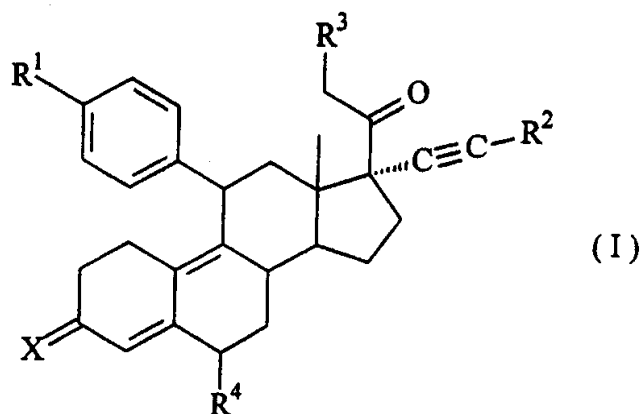


权利要求书

1、结构 I 的激素或抗激素甾族化合物



其中

R^1 是 $(CH_3)_2N-$ 、 CH_3NH- 、 NH_2- ;

R^2 是 CH_3- 、 CF_3- 、 $HOCH_2-$;

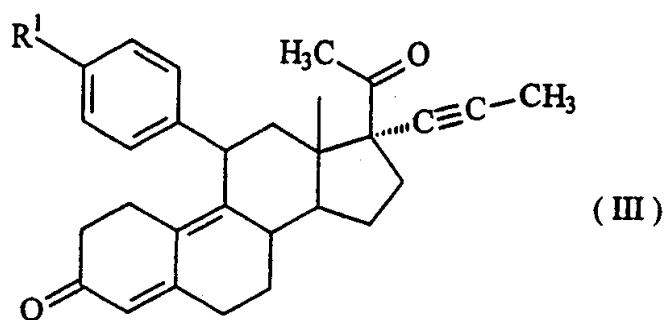
R^3 是 $H-$ 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 CH_3COO- ;

R^4 是 $H-$ 、 CH_3- 、 $F-$ 、 $Cl-$; 和

X 是 O 、 (H, H) 、 NOH 、 $NOCH_3$,

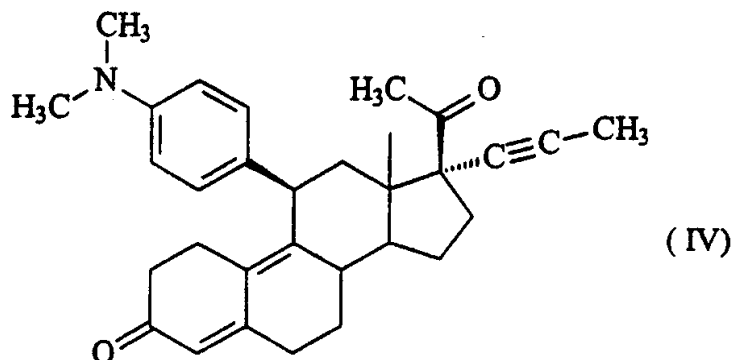
及其药学上可接受的盐。

2、权利要求 1 的激素或抗激素甾族化合物, 为式 III



其中 R^1 是 $(CH_3)_2N-$ 、 CH_3NH- 、 NH_2- 。

3、权利要求 1 的激素或抗激素甾族化合物，为式 IV



4、权利要求 1 的甾族化合物，选自下组：

11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-

基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-3-胍基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-3-胍基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-3-胍基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-3-胍基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-3-胍基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-3-胍基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙

炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-脞基

-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-脞基
-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-脞基
-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基
-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-脞基
-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-脞基
-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-脞基
-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-肟基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-肟基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-

基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-3-胍基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-3-胍基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-3-胍基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-3-胍基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-3-胍基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-3-胍基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基) 苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基) 苯基]-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三

氣丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氣丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氣丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氣丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氣-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氣-17 α -(3, 3, 3-三氣丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氣-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氣-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-

降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔

-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3,3,3-

三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮; 和

21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮。

5、治疗学上处理孕酮活性的方法, 包括出于治疗目的, 将治疗学上有效量的权利要求 1 化合物对需要接受治疗的患者给药。

6、权利要求 5 的方法, 其中所述治疗目的是子宫内膜异位或子宫平滑肌瘤的治疗。

7、权利要求 5 的方法, 其中所述治疗目的是在生产和后代的分娩之前使宫颈成熟。

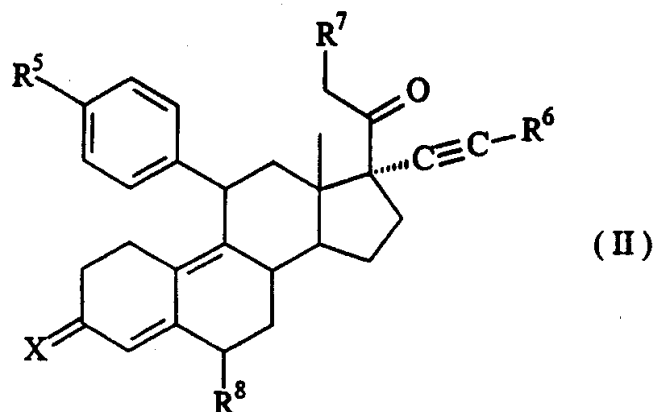
8、权利要求 5 的方法, 其中所述治疗目的是生育力的控制或调节。

9、权利要求 5 的方法, 其中所述治疗目的是肿瘤或癌症的治疗。

10、权利要求 7 的方法, 其中所述治疗目的是激素替代疗法。

11、权利要求 1 的方法, 进一步包括将一种或多种药理学上的活性化合物给药。

12、结构 II 的激素或抗激素甾族化合物



其中

R^5 是 $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{S}-$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}-$;

R^6 是 CH_3- 、 CF_3- 、 HOCH_2- ;

R^7 是 $\text{H}-$ 、 CH_3- 、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{COO}-$;

R^8 是 $\text{H}-$ 、 CH_3- 、 $\text{F}-$ 、 $\text{Cl}-$; 和

X 是 O 、 (H, H) 、 NOH 、 NOCH_3 ,

及其药学上可接受的盐。

说明书

具有激动或拮抗激素性质的

17 β -酰基-17 α -丙炔基-11 β -芳基甾族化合物及其衍生物

发明背景

发明领域

本发明涉及一类新颖的 17 β -酰基-17 α -丙炔基甾族化合物，它们据信与孕激素受体结合，表现出有力的抗促孕活性。这些化合物可用于子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位和某些肿瘤的治疗，用于在分娩前使宫颈成熟，用于激素替代疗法和用于生育力与生殖的控制。

背景讨论

孕酮在生殖健康与功能中扮演主要角色。例如，它对子宫、乳房、宫颈和下丘脑-垂体单位的作用已得到充分确认。它还具有额外生殖的活性，对此研究还不太充分，例如对脑、免疫系统、血管内皮系统的作用和对脂质代谢的作用。鉴于这种作用的广泛性，显然，模仿孕酮的有些作用的化合物（激动剂）、拮抗这些作用的化合物（拮抗剂）或表现混合作用的化合物（部分激动剂或混合型激动剂/拮抗剂）可用于治疗各种疾病状态和状况。

甾族激素在部分程度上通过与细胞内受体结合来发挥它们的作用。与适当受体结合并且是雌性激素与雄性激素的拮抗剂或部分激动剂的化合物早已为人所知，但是直到 1982 年左右，才宣布发现了与孕酮受体结合并且拮抗孕酮作用的化合物。从此以后，在科学与专利文献中报道了大量这样的化合物，研究了它们对动物和人的体外作用。尽管诸如雌激素等化合物和某些酶抑制剂能够阻止内源性孕酮的生理学作用，不过在该讨论中，“抗孕酮”限于与孕酮受体结合的那些。

现在可以获得关于抗孕酮对大量医学状况有效的信息。该信息已经总结在 Institute of Medicine 的报告中 (Donaldson, Molly S. ;

Dorflinger, L. ; Brown, Sarah S. ; Benet, Leslie Z., Editors, Clinical Applications of Mifepristone(RU 486) and Other Antiprogestins, Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993)。鉴于孕酮在生殖中所扮演的关键角色，抗孕酮能够参与生育力控制也就不足为奇了，包括避孕（长期的和紧急的，或性交后的）、月经诱导和用医药手段终止妊娠，但是还有很多其他潜在的用途，已经得到少量临床或临床前期研究的支持。其中有：

1. 生产和分娩——抗孕酮可以用于在生产诱导之前使宫颈成熟，例如到期的或者由于胎儿死亡而必须诱导生产时。它们还可以用于在足月或逾期妊娠中帮助诱导生产。

2. 子宫平滑肌瘤（子宫肌瘤）的治疗——这些非恶性肿瘤可以波及高达 20% 的 30 岁以上的妇女，是育龄妇女手术的最常见原因之一。子宫切除术是顽固症状的常用疗法，当然也会导致不育。

3. 子宫内膜异位的治疗——这种常见（发病率 5 至 15%，在不育妇女中还要高得多）和经常疼痛的状况现在用诸如达那唑等药物或促性腺激素-释放激素类似物进行治疗，这些药物具有明显的副作用，或者必须用手术方法进行治疗。

4. 激素替代疗法，它们可以用来阻断或缩减孕酮的活性。

5. 癌症，特别是乳腺癌——在很多乳腺癌中都存在孕酮受体，这暗示了抗孕酮在治疗转移癌或预防癌的复发或最初形成中的用途。

6. 其他肿瘤，例如脑脊膜瘤——这些脑膜肿瘤尽管是非恶性的，也会导致患者死亡，缺乏非手术的疗法。

7. 男性避孕——抗孕酮能够干扰精子活力，不过这种作用是否是抗促孕作用仍处在争论中，因为它可能涉及这些化合物的抗糖皮质激素活性。

8. 抗雌激素作用——至少有些抗孕酮在某些试验中对抗雌激素的作用，但是其机理显然不涉及经典的激素受体。这为它们的医学用途打开了各种可能性。

9. 抗糖皮质激素作用——这是抗孕酮常见的副作用，在有些情况下可能是有用的，例如库兴氏综合征的治疗，可能在免疫机能紊乱中起一定作用。在其他情况下，需要使该作用最小化。

文献对孕酮激动剂的作用和用途已有充分的引证。另外，最近还显示，某些在结构上与已知抗孕酮有关的化合物在某些生物系统内具有强烈的激动活性（例如经典的对雌激素-灌注的未成熟兔子宫的孕酮作用；参见 C. E. Cook 等，*Life Sciences*, 52, 155-162 (1993)）。这样的化合物在从人细胞衍生的受体系统内是部分激动剂，在这里它们与不同于孕酮和抗孕酮部位的部位结合（Wagner 等，*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 8739-8744 (1996)）。因此，抗孕酮的大类可以具有小类，它们的临床表现可以是各不相同的。

抗促孕活性一般与甾族化合物核上存在的 11β -芳基取代基、以及 $\Delta^{4,9}$ -3-酮或 Δ^4 -3-酮部分有关。不过，已经显示甾族化合物 D-环上的取代基可能对这些化合物的生物学表现具有显著影响（见上）。最早的抗孕酮是用 17β -羟基和各种 17α -取代基取代的（例如参见 Teutsch, Jean G.; Costerousse, Germain; Philibert, Daniel, and Deraedt, Roger. 新颖的甾族化合物. 美国专利 No. 4,386,085. 1983; Philibert, Daniel; Teutsch, Jean G.; Costerousse, Germain, and Deraedt, Roger. 3-酮基-19-降- Δ -4,9-甾族化合物. 美国专利 No. 4,477,445. 1983; Teutsch, Jean G.; Pantin, Germain; Costerousse, Saint-Maurice; Daniel Philibert; La Varenne Saint Hilaire; Roger Deraedt, inventors. 甾族衍生物. Roussel Uclaf, assignee. 美国专利 No. 4,447,424. 1984; Cook, C. Edgar; Tallent, C. Ray; Reel, Jerry R., and Wani, Mansukh C. 17α -(取代的-甲基)- 17β -羟基/酯化羟基甾族化合物和含有它们的药物组合物. 美国专利 Nos. 4,774,236 (1988) and 4,861,763 (1989)）。后来发现， 17β -乙酰基、 17α -酰氧基也能够产生抗促孕作用（Cook, C. Edgar; Lee, Y.-W.; Reel, Jerry R.; Wani, Mansukh C., Rector, Douglas. 11β -取代的孕酮类似物. 美国专利 Nos. 4,954,490 (1990)

和 5,073,548 (1991)), 还已经对这些发现作出了各种变换。不过, 在 17 β -酰基系列化合物的 17 α -位上引入 16 α -乙基或氢取代基会产生激动或部分激动活性(C. E. Cook et al., Life Sciences, 52, 155-162 (1993))。因此, 甾族化合物 D-环的改变会对生物学活性产生各种影响。因此仍然需要表现更高特异性的抗孕酮化合物。

Cook 等在美国专利 5,073,548 中报道了 17 α -炔基-11 β -(取代的苯基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮化合物, 但是没能例证 17 β -酰基-17 α -丙炔-1-基化合物。

Cook 等在 1998 年 3 月 16 日提交的未决美国申请 Ser. No. 09/035,949 报道了 17 β -酰基-11 β -环氨基苯基甾族化合物。

因此, 本发明的目的是提供新颖而有效的孕酮拮抗剂(抗孕酮)和混合型或部分孕酮激动剂, 提供它们在包括人在内的哺乳动物中的药用方法, 还提供它们的合成方法。

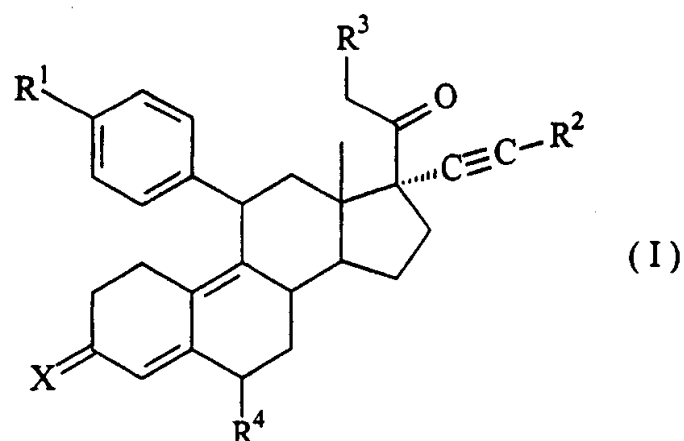
早在 1998 年 11 月 1 日就有了抗孕酮的临床前景, 不过在美国或很多其他国家还没有抗孕酮药物上市。只有一种抗孕酮药物获得许可在世界各地临床使用, 该药物是米非司酮, 主要用于用医药手段终止妊娠。有大量因素可以形成这种情况, 但是肯定还需要新的抗促孕药物, 可用于上述状况。

因此, 本发明的目的是提供新颖而有效的孕酮拮抗剂(抗孕酮)和混合型或部分孕酮激动剂, 还提供它们在包括人在内的哺乳动物中的药用方法。

发明概要

本发明提供一组新颖的 17 β -酰基-17 α -丙炔基甾族化合物, 它们以 11 β -(4-取代的苯基)取代为特征。

本发明的一种实施方式是结构 I 的激素或抗激素甾族化合物



其中

R^1 是 $(CH_3)_2N-$ 、 CH_3NH- 、 NH_2- ;

R^2 是 CH_3- 、 CF_3- 、 $HOCH_2-$;

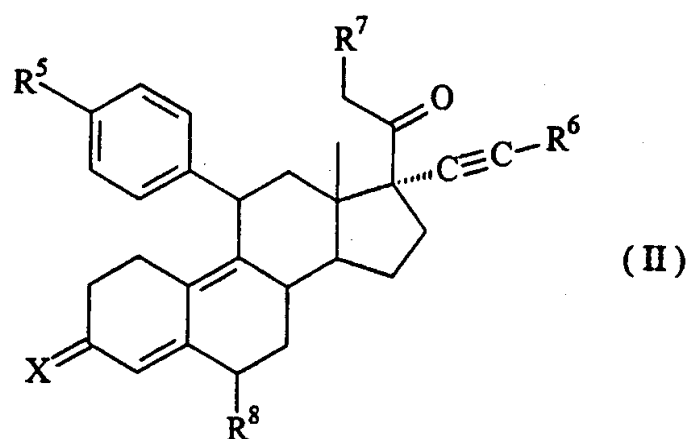
R^3 是 $H-$ 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 CH_3COO- ;

R^4 是 $H-$ 、 CH_3- 、 $F-$ 、 $Cl-$; 和

X 是 O 、 (H, H) 、 NOH 、 $NOCH_3$,

及其药学上可接受的盐。

本发明的另一种实施方式是结构 II 的激素或抗激素甾族化合物



其中

R^5 是 CH_3CO- 、 CH_3S- 、 $CH_3S(O)-$ 、 $CH_3S(O)_2-$ 、 CH_3O- ;

R^6 是 CH_3- 、 CF_3- 、 $HOCH_2-$;

R^7 是 $H-$ 、 CH_3- 、 CH_3O- 、 CH_3COO- ;

R^8 是 $H-$ 、 CH_3- 、 $F-$ 、 $Cl-$; 和

X 是 O、(H, H)、NOH、NOCH₃,

及其药学上可接受的盐。

下列发现使本发明的这些和其他目的成为可能: 17 β -酰基-17 α -丙炔基-11 β -(4-取代的苯基)甾族化合物表现出异常的激动或拮抗激素的活性。

附图的简要说明

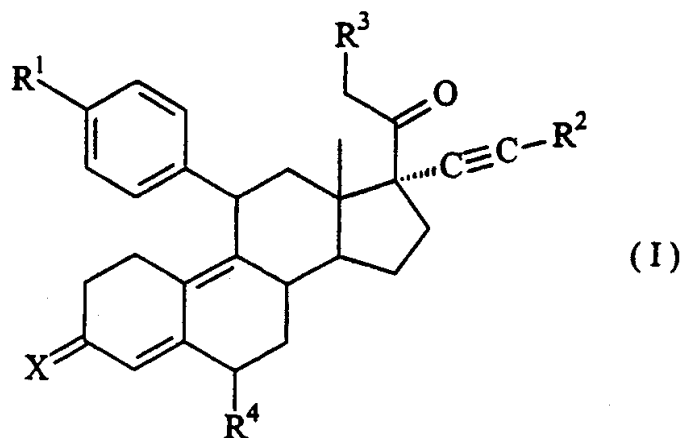
参照下列详细说明并结合附图, 有利于理解发明及其伴随的优点, 也就易于获得更完整的认识, 其中:

图 1 描绘制备根据本发明的 17 β -酰基-17 α -丙炔基化合物的反应流程。

优选实施方式的详细说明

上文认定的式 I 化合物具体包括在 3-位 A 环上被两个氢原子取代的化合物。这些化合物据信在体内氧化为对应的羰基化合物。

本发明的一种实施方式是结构 I 的激素或抗激素甾族化合物



其中

R¹ 是 (CH₃)₂N-、CH₃NH-、NH₂-;

R² 是 CH₃-、CF₃-、HOCH₂-;

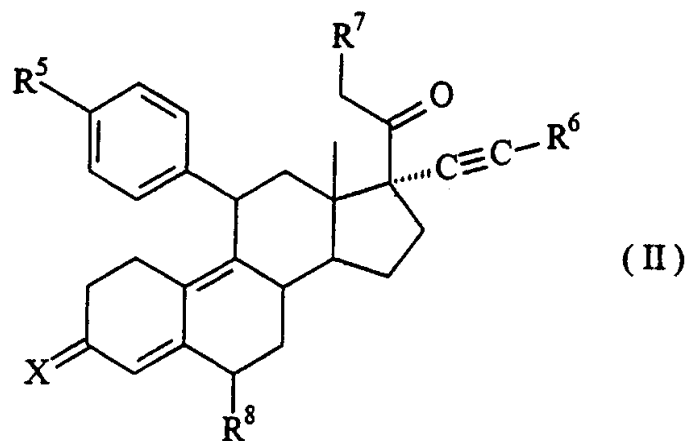
R³ 是 H-、CH₃-、CH₃O-、CH₃COO-;

R⁴ 是 H-、CH₃-、F-、Cl-; 和

X 是 O、(H, H)、NOH、NOCH₃,

及其药学上可接受的盐。

本发明的另一种实施方式是结构 II 的激素或抗激素甾族化合物



其中

R⁵ 是 CH₃CO-、CH₃S-、CH₃S(O)-、CH₃S(O)₂-、CH₃O-;

R⁶ 是 CH₃-、CF₃-、HOCH₂-;

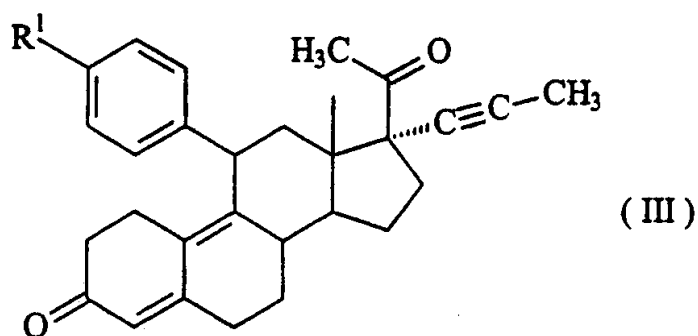
R⁷ 是 H-、CH₃-、CH₃O-、CH₃COO-;

R⁸ 是 H-、CH₃-、F-、Cl-; 和

X 是 O、(H, H)、NOH、NOCH₃,

及其药学上可接受的盐。

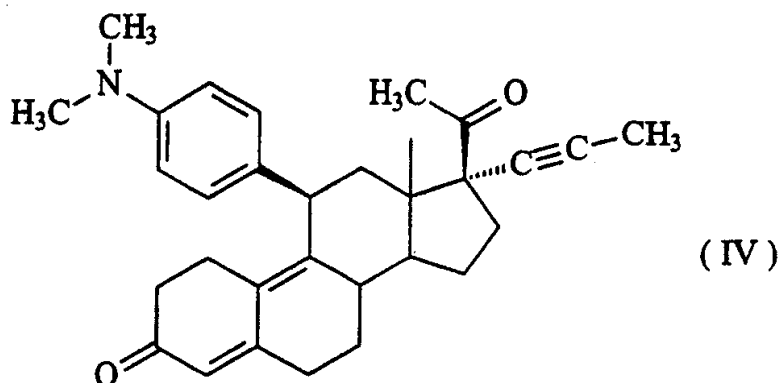
在本发明的范围内,尤其是式(III)的 17 α -(1-丙炔基)-11 β -(4-氨基苯基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮化合物



其中

R¹ 是 (CH₃)₂N-、CH₃NH-、NH₂-。

特别优选的化合物是式(IV)化合物



本发明化合物还可以包含与胺所形成的盐。适合的药学上可接受的盐是本领域技术人员已知的，包括羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐和卤化物。

在本发明的上下文中，结构 I 中的基团 R^4 和结构 II 中的 R^8 可以是 α 或 β 立体化学构型。

具体的式 I 化合物是：

- 1、11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 2、11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 3、11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 4、11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 5、11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 6、11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 7、11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮；
- 8、11 β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙

炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

9、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

10、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

12、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

13、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

14、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-3-肟基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

15、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-氟-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

16、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

17、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

18、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

19、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

20、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

22、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

23、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

24、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

25、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

26、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

27、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

28、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

29、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

30、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

31、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

32、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

33、 11β -(4-氨基苯基)-21-甲基-6-氟-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

34、 11β -(4-氨基苯基)-6,21-二甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

35、 11β -(4-氨基苯基)-6,21-二甲基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

36、 11β -(4-氨基苯基)-6,21-二甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

37、 11β -(4-氨基苯基)-6,21-二甲基-3-肟基- 17α -(1-丙炔

基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

38、 11β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

39、 11β -(4-氨基苯基)-6, 21-二甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

40、 11β -(4-氨基苯基)-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

41、 11β -(4-氨基苯基)-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

42、 11β -(4-氨基苯基)-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

43、 11β -(4-氨基苯基)-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

44、 11β -(4-氨基苯基)-6-氟- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

45、 11β -(4-氨基苯基)-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

46、 11β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

47、 11β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

48、 11β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

49、 11β -(4-氨基苯基)-6-甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

50、 11β -(4-氨基苯基)-6-甲基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

51、 11β -(4-氨基苯基)-6-甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

52、 11β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

53、 11β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

54、 11β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

55、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

56、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

57、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

58、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

59、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

60、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

61、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

62、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-脞基- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

63、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

64、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

65、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟- 17α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

66、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟- 17α -(3-

羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

67、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

68、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

69、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

70、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

71、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

72、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

73、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

74、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

75、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

76、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

77、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

78、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

79、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

80、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-21-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

81、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

82、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

83、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

84、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

85、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

86、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

87、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

88、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

89、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

90、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

91、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

92、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-脞基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

93、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6,21-二甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

94、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

95、 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3-脞基- 17α -(3,3,3-三氟丙

炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

96、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

97、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

98、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

99、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

100、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

101、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

102、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-氟-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

103、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

104、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

105、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

106、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

107、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

108、 11β -[4-(N, N-二甲氨基) 苯基]-6-甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

109、 11β -[4-(N-甲氨基) 苯基]- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

110、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

111、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

112、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

113、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

114、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

115、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

116、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

117、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

118、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

119、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

120、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

121、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

122、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

123、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-氟-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

124、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基- 17α -(1-丙

炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

125、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

126、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

127、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

128、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

129、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲氧基-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

130、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

131、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

132、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

133、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

134、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

135、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

136、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

137、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

138、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

139、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

140、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

141、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-21-甲基-6-氟-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

142、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6, 21-二甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

143、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6, 21-二甲基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

144、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6, 21-二甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

145、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6, 21-二甲基-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

146、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6, 21-二甲基-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

147、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6, 21-二甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

148、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

149、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

150、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

151、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

152、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

153、 11β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟- 17α -(3-羟基丙炔-1-

基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

154、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

155、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

156、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

157、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

158、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

159、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

160、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

161、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

162、11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

163、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

164、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

165、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

166、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

167、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

168、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

169、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

170、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

171、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

172、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

173、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

174、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

175、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

176、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

177、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

178、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

179、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

180、21-乙酰氧基-11 β -(4-氨基苯基)-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

181、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

182、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(3,3,3-

三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

183、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

184、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

185、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

186、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

187、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

188、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

189、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

190、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

191、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

192、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-氟-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

193、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

194、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

195、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

196、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N, N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

197、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

198、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-6-甲基-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

199、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

200、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

201、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

202、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

203、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

204、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

205、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

206、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

207、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

208、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

209、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

210、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-氟-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

211、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氨基)苯基]-6-甲基-17 α -(1-

丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

212、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氧基)苯基]-6-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

213、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氧基)苯基]-6-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

214、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氧基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

215、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氧基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

216、21-乙酰氧基-11 β -[4-(N-甲氧基)苯基]-6-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

具体的式 II 化合物是

1、11 β -(4-乙酰苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

2、11 β -(4-乙酰苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

3、11 β -(4-乙酰苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

4、11 β -(4-乙酰苯基)-21-甲氧基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

5、11 β -(4-乙酰苯基)-21-甲氧基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

6、11 β -(4-乙酰苯基)-21-甲氧基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

7、11 β -(4-乙酰苯基)-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

8、11 β -(4-乙酰苯基)-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

9、11 β -(4-乙酰苯基)-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降

孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

10、11 β -(4-甲氧基苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

11、11 β -(4-甲氧基苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

12、11 β -(4-甲氧基苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

13、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲氧基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

14、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲氧基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

15、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲氧基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

16、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

17、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

18、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲氧基-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

19、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

20、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

21、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

22、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲基-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

23、11 β -(4-甲氧基苯基)-21-甲基-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

24、 11β -(4-甲氧基苯基)-21-甲基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

25、 11β -(4-甲氧基苯基)-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

26、 11β -(4-甲氧基苯基)-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

27、 11β -(4-甲氧基苯基)-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

28、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

29、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

30、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

31、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲氧基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

32、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

33、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

34、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲氧基-3-脞基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

35、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲氧基-3-脞基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

36、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲氧基-3-脞基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

37、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

38、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔

-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

39、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

40、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲基-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

41、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲基-3-肟基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

42、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-21-甲基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

43、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

44、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-3-肟基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

45、 11β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

46、 11β -[4-(甲硫基)苯基]- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

47、 11β -[4-(甲硫基)苯基]- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

48、 11β -[4-(甲硫基)苯基]- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

49、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

50、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

51、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲氧基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

52、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

53、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

54、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲氧基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

55、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

56、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

57、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

58、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲基-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

59、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲基-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

60、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-21-甲基-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

61、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-3-肟基- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

62、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-3-肟基- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

63、 11β -[4-(甲硫基)苯基]-3-肟基- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

64、21-乙酰氧基- 11β -(4-乙酰苯基)- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

65、21-乙酰氧基- 11β -(4-乙酰苯基)- 17α -(3,3,3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

66、21-乙酰氧基- 11β -(4-乙酰苯基)- 17α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

67、21-乙酰氧基- 11β -(4-甲氧基苯基)- 17α -(1-丙炔基)-19-降

孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

68、21-乙酰氧基-11 β -(4-甲氧基苯基)-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

69、21-乙酰氧基-11 β -(4-甲氧基苯基)-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

70、21-乙酰氧基-11 β -(4-甲氧基苯基)-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

71、21-乙酰氧基-11 β -(4-甲氧基苯基)-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

72、21-乙酰氧基-11 β -(4-甲氧基苯基)-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

73、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

74、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

75、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

76、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-3-肟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

77、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-3-肟基-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

78、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲亚磺酰)苯基]-3-肟基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮

79、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

80、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-17 α -(3, 3, 3-三氟丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

81、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮;

82、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-3-脞基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

83、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-3-脞基-17 α -(3,3,3-三氯丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮;

84、21-乙酰氧基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-3-脞基-17 α -(3-羟基丙炔-1-基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮。

本发明化合物可以按照本领域普通技术人员已知的常规方法加以合成,例如图1所示流程,从雌酮开始,它与 K_2CO_3 和 MeI 在 MeOH 中反应定量转化为甲基醚(2)。雌酮的甲基醚然后与 t -BuOK 和 TosMIC 在 DME 中反应转化为对应的 17-氟基化合物(3) (Oldenziel, O. H. and van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.*, 13, 1357-1360 (1973); Bull, J. R. and Tuinman, A. *Tetrahedron*, 31, 2151-2155 (1975))。得到的 17-脞是 17 α 与 17 β 异构体的混合物,收率 76%。利用 MeMgBr 在 THF 中回流,17-脞定量转化为对应的 17-乙酰基化合物(4) (cf. Bull and Tuinman, 1975)。在甲苯中回流 4 与乙酸酐和 p -TsOH,得到烯醇乙酸酯 5,为 E 与 Z 异构体的混合物,收率 70%。

在无水乙醚中利用新近熔融的 $ZnCl_2$ 和气态甲醛,烯醇乙酸酯转化为 17 β -乙酰基-17 α -羟甲基化合物(6),收率 65% [cf. J. R. Reel and C. E. Cook, U.S. Pat. No. 4,512,986 (1985)]。

在无水四氢呋喃(THF)中,20-酮被氢化锂铝(LAH)还原为对应的 20-醇差向异构体的混合物,收率 90%。这些物质不必分离,混合物可以直接进行合成流程中的后面三个步骤,无需纯化中间体。在 THF 和 t -BuOH 中用锂和液 NH_3 进行 Birch 还原,得到烯醇醚 8,用草酸处理,得到 5(10)-烯-3-酮(9)。该化合物在无水吡啶中用吡啶鎓三溴化物处理,氧化得到所需的 4,9-二烯-3-酮(10),纯化后 3-步总收率为 55-60%。

10 在 Swern 条件下反应,两个醇官能氧化为酮和醛,得到所需的 17 β -乙酰基-17 α -甲酰基化合物(11),纯化后的收率为 70-75%。醛与 Seyferth/Gilbert 试剂(Brown, D. G.; Velthuisen, E. J.;

Commenford, J. R.; Brisbois, R. G.; and Hoye, T. R. *J. Org. Chem.*, 61, 2540-2541 (1996)) 反应 (cf. Reel and Cook, 1985), 得到 17 β -乙酰基-17 α -乙炔基化合物 (12), 收率 78%。

在苯中用乙二醇和催化量的 p-TsOH 处理二酮, 进行 12 的单缩酮化作用, 收率 80%, 得到 3-缩酮-5(10), 9(11)-二烯-20-酮衍生物 (13)。20-酮用 NaBH₄ 还原, 所得醇 14 在无水吡啶中用三甲基甲硅烷基氯 (TMSCl) 处理, 生成 TMS 醚 15, 收率 80%。该化合物用 N-叔丁基-N-三甲基甲硅烷基氨基化锂和甲基碘处理, 得到丙炔基化合物 (16), 收率 80-90%。

在 CH₂Cl₂ 中, 在 0℃ 下, 将 16 用六氟丙酮、H₂O₂ 和 Na₂HPO₄ 处理过夜, 易于生成 5(10) α -环氧化物 17。该反应生成 α 和 β 环氧化物, 但是纯化时分离到 α 环氧化物, 收率约 60%, 纯度 90%。环氧化物与来自 p-N, N-二甲氨基苯基溴和 CuCl 的芳基格利雅试剂反应, 得到芳基化合物 18a, 分离收率为 70-75%。

化合物 18a 在 CH₂Cl₂ 中用含水三氟乙酸处理, 在一步内实现 3 位脱缩酮作用、C5 羟基的脱水作用和 20-羟基二烯酮的去保护作用。纯化后得到所需的 20-羟基化合物 19a, 收率高达 90%。然后用 o-碘酰苯甲酸 (IBX) 处理, 氧化为 20-酮 A-1 (cf. Frigerio, M. and Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.*, 35(43), 8019-8022 (1994)), 不过已有报道称 IBX 在苯胺类的存在下不发生作用 (Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; 和 Palmisano, G. *J. Org. Chem.*, 60, 7272-7276 (1995))。使用大为过量的 IBX 得到所需产物 (A-1) 以及 10-20% 对应的 N-甲酰基化合物, 后者是通过 N, N-二甲氨基苯基部分的甲基之一氧化为甲酰基而生成的。使用二甲亚砜 (DMSO) 作为唯一溶剂, 和仅为 1.52 当量的 IBX, 得到 A-1, 收率 43-51%, 原料醇 (19a) 的回收率为 20-25%, 可以循环使用, 以提高总收率。

按照类似操作可以合成其它 17 α -丙炔基化合物 (见实施例)。

具有促孕、抗促孕和/或抗糖皮质激素活性的甾族化合物具有控制

人与非人的哺乳动物生育力的用途，这些动物例如灵长类动物、宠物和农场动物，还具有治疗动物或人受益于这些活性的医学状况的用途。因此除了它们在控制生育力和生殖中的用途以外，它们还可用于治疗子宫肌瘤、库兴氏综合征、青光眼、子宫内膜异位、分娩前宫颈成熟、激素替代疗法、月经前综合征和癌症。

本发明化合物可通过各种方法给药。口服途径呈活性的本发明产物在给药时可以是溶液、悬液、乳剂、片剂（包括舌下和颊内片）、软胶囊剂（包括软胶囊内所用的溶液）、水或油悬液、乳剂、丸剂、锭剂、糖锭剂、片剂、糖浆剂或酞剂等。肠胃外给药呈活性的本发明产物可以通过药库注射、植入物（包括 Silastic™ 和可生物降解的植入物）、肌肉与静脉内注射进行给药。

组合物可以按照药物组合物生产领域已知的任何方法加以制备，这样的组合物可以含有一种或多种试剂，选自由甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂组成的组。含有活性成分与无毒的药学上可接受的适合于片剂生产的赋形剂的片剂是可接受的。这些赋形剂例如可以是惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒与崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的，或者可以按已知工艺包衣，以延缓在胃肠道内的崩解和吸收，从而提供长时间的持续作用。例如，可以采用延时性材料，例如单独的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯或者与蜡在一起的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。

口服制剂还可以作为硬胶囊剂，其中活性成分与惰性固体稀释剂混合，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土，或者作为软胶囊剂，其中活性成分与水或油介质混合，后者例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

本发明的水悬液含有活性物质与适合于水悬液生产的赋形剂。这样的赋形剂包括悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或湿润剂，例如天然来源的磷脂（例如卵磷脂）、烯化氧与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物（例如十七

碳乙烯氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与从脂肪酸与己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)或环氧乙烷与从脂肪酸与己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水悬液还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种矫味剂;和一种或多种甜味剂,例如蔗糖、天冬甜素或糖精。正如本领域已知的,将对眼用制剂的渗透压进行调节。

油悬液可以这样配制,将活性成分悬浮在植物油中,例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或者悬浮在矿物油中,例如液体石蜡。油悬液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂加以保存,例如抗坏血酸。

本发明适合于通过加入水来制备水悬液的可分散粉末和颗粒可以从活性成分与分散剂、悬浮剂和/或湿润剂以及一种或多种防腐剂进行配制。适合的分散或湿润剂和悬浮剂例如上文公开的那些。还可以含有其他赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油;矿物油,例如液体石蜡;或它们的混合物。适合的乳化剂包括天然来源的树胶,例如阿拉伯胶和黄蓍胶;天然来源的磷脂,例如大豆卵磷脂;从脂肪酸与己糖醇衍生的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和矫味剂。

糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制,例如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

本发明的药物组合物可以是无菌的可注射制剂的形式,例如无菌的可注射水性或油状悬液。该悬液可以按照已知工艺并使用上文已经提到的适合的分散或湿润剂和悬浮剂加以配制。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液或悬液,例如 1,3-丁二醇的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂是水和林格

氏溶液，后者是等渗的氯化钠。另外，按照惯例可以采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此可以采用任何温和的固定油，包括合成的单或二甘油酯。另外，诸如油酸等脂肪酸同样可以用在可注射制剂中。灭菌可以按照本领域普通技术人员已知的常规方法进行，例如无菌过滤、照射或定期灭菌（例如高压灭菌法）。

含水制剂（即水包油乳剂、糖浆剂、酏剂和可注射制剂）可经过配制达到最优稳定性的 pH。最优 pH 的测定可以按照本领域普通技术人员已知的常规方法进行。还可以使用适合的缓冲剂，以维持制剂的 pH。

本发明化合物还可以以栓剂的形式给药，用于药物的直肠给药。这些组合物可以这样制备，将药物与适合的非刺激性赋形剂混合，后者在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化而释放药物。这类材料的非限制性例子是可可脂和聚乙二醇类。

它们还可以通过鼻内、眼内、阴道内和直肠内途径给药，包括栓剂、吹入剂、粉剂和气雾剂。

优选通过局部途径给药的本发明产物可以作为涂药棒、溶液、悬液、乳剂、凝胶、霜剂、软膏剂、糊剂、胶冻、涂剂、粉剂和气雾剂给药。

具有抗糖皮质激素活性的产物对下列病理状况是特别重要的：以过量内源性糖皮质激素为特征的，例如特别是与肾上腺生殖综合征有关的库兴氏综合征、多毛症；与糖皮质激素过量有关的眼部状况，例如青光眼；与过量糖皮质激素分泌有关的应激反应症状等。

具有促孕活性的产物是特别重要的促孕剂、排卵抑制剂、月经调节剂、避孕剂、牛生育周期同步剂等。当用于避孕目的时，它们适宜与雌激素药混合，例如乙炔基雌二醇或雌二醇酯。

具有抗促孕活性的产物以拮抗孕酮的作用为特征。照此，它们对帮助生产与分娩、治疗子宫肌瘤与子宫内膜异位、和在激素替代疗法中具有重要意义。

本发明化合物可用于在整个生殖周期期间控制生育力。它们是特别重要的性交后避孕剂，使子宫对植入不利，也是重要的“每月一次”避孕剂。它们可以与前列腺素、催产剂、雌激素等结合使用。

本发明产物的进一步重要的应用在于它们能够延缓激素依赖性癌症的生长。这样的癌症包括肾、乳房、子宫内膜、卵巢和前列腺的癌症，这些癌症以具有孕酮受体为特征，预期可以对本发明产物有响应。抗促孕剂的其他应用包括乳房纤维性囊肿病的治疗。某些癌症、特别是黑瘤，可以对肾上腺皮质激素/抗肾上腺皮质激素疗法有积极的响应。

根据本发明的化合物可以对任何温血哺乳动物给药，例如人、宠物和农场动物。宠物包括狗、猫等。农场动物包括牛、马、猪、绵羊、山羊等。

可以与载体材料混合制备单一剂型的活性成分的量将因所治疗的疾病、哺乳动物种类和特定的给药方式而异。治疗学上的有效量可以通过常规实验方法和根据用类似的甾族化合物治疗相同疾病状态的用量进行推理加以确定。例如，甾族化合物的单位剂量可以优选地含有 0.1 毫克至 1 克活性成分。更优选的单位剂量在 0.001 与 0.5 克之间。在具体治疗子宫内膜异位或子宫肌瘤时，给药量可以是 0.01 至 10mg/kg 体重，优选为 0.1 至 3mg/kg。相似剂量可以用于这些化合物的其他治疗目的。通常，化合物可以每天给药 1 至 4 次，优选为每天 1 至 2 次，但是在例如用于激素替代疗法时，它们可以按循环阶段方案给药。无论如何，给药的频率和时间选择将取决于这些因素，例如具体化合物在体内的半衰期、剂型和给药途径。不过不言而喻的是，用于任意特定患者的具体剂量水平将取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性；所治疗个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间和途径；排泄的速率；以前已经给药的其他药物；和接受治疗的特定疾病的严重性，这对本领域技术人员来说是很好理解的。

这些化合物可用于治疗子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤（子宫肌瘤）和某些癌症与肿瘤，用于激素替代疗法，以及用于控制生殖与生育力的各个步骤，例如避孕。这些化合物的潜在用途的更详细说明参见 Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins, Committee on

Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993. 它们还可作为中间体, 用于合成其他甾族化合物。

合成操作

经过对本发明的一般性描述, 参照某些具体实施例可以获得进一步的理解, 这里提供的实施例仅供举例说明, 无意加以限制, 另有指定除外。本发明化合物可以按照本领域普通技术人员已知的常规方法加以制备, 无需过度的实验方法。

实施例

通用方法

除非另有规定, 从商业来源获得试剂级化学药品, 使用时无需进一步纯化。乙醚和四氢呋喃(THF)是新近在氮气下从二苯甲酮钠羧自由基对蒸馏的。所有对水分和空气敏感的反应和试剂转移都在无水氮气或氩气下进行。薄层色谱法(TLC)是在 EM Science 预涂硅胶 60 F254 板上进行的。通常用 UV 光(254nm)或对茴香醛喷淋观察化合物。制备型柱色谱法采用 EM Science 硅胶 60Å (230-400 目)。在水吸气泵压力和环境温度下, 溶液利用旋转蒸发器浓缩。熔点是在 Mel-Temp II 上测量的, 未经校正。除非另有注解, ^1H NMR 光谱是在 250MHz 下、在 Bruker AC 250 光谱计上得到的, CDCl_3 作为溶剂, 四甲基硅烷(TMS)作为内标。化学位移是以从 TMS 向下迁移的 ppm 单位报告的。质谱通常是通过在 70eV 下的电子碰撞作用、在 Hewlett Packard 5989A 仪器上得到的。元素分析是由 Atlantic Microlab Inc., Atlanta, Ga 进行的。

实施例 1

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮(A-1)的合成

3-甲氧基雌-1, 3, 5(10)-三烯-17-酮(2)

将雌酮(1, 100.0 g, 370 mmol)溶于 MeOH (1.5 L), 再加入 K_2CO_3 (300.0 g, 2.17 mol)。加入 MeI (310 mL, 4.98 mol), 混合物在室温下搅拌 70 h。反应混合物在真空中浓缩, 除去一些 MeOH, 然后倒

入冰水中，生成沉淀。在 CH_2Cl_2 中分配，收集固体。有机层经 MgSO_4 干燥，在真空中除去溶剂，以定量收率得到化合物 2 (105.0 g)，为白色晶体。 $^1\text{H NMR}$ δ 0.91 (s, 3, C-18 H), 3.78 (s, 3, MeO), 6.65 (s, 1, C-4 H), 6.72 (d, 1, $J=8.6$ Hz, C-2 H), 7.21 (d, 1, $J=8.6$ Hz, C-1 H)。

17-氟基-3-甲氧基雌-1, 3, 5(10)-三烯(3)

在惰性气氛下，将化合物 2 (50.0 g, 176.0 mmol) 溶于二甲氧基乙烷(DME, 1.2 L)。加入 $t\text{-BuOH}$ (170 mL)，再加入 $t\text{-BuOK}$ (197.0 g, 1.76 mol) 的 DME (50 mL) 溶液。历经 1.5 h 缓慢加入对甲苯磺酰异氰酸酯(TosMIC, 68.7 g, 352.0 mmol) 的 DME (600 mL) 与 $t\text{-BuOH}$ (50 mL) 溶液。1.3 h 后用饱和 NH_4Cl (2 L) 终止反应。搅拌几小时后，反应混合物用二氯甲烷萃取。合并有机层，用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，在真空中除去溶剂，得到棕色油性固体。用快速柱色谱法纯化(SiO_2 ; 3:1 EtOAc/己烷递增至 5:1 EtOAc/己烷)，得到化合物 3 (39.8 g)，为 $17\alpha/\beta$ 异构体的混合物，收率 76%。 $^1\text{H NMR}$ δ 0.86 (s, 3, C-18 H, 主要), 0.96 (s, 3, C-18 H, 次要), 3.78 (s, 3, MeO), 6.64 (s, 1, C-4 H), 6.71 (d, 1, $J=8.5$ Hz, C-2 H), 7.21 (d, 1, $J=8.7$ Hz, C-1H)。

3-甲氧基-19-降孕-1, 3, 5(10)-三烯-20-酮(4)

在惰性气氛下，将化合物 3 (73.0 g, 247 mmol) 溶于无水 THF (800 mL)。加入 MeMgBr 的 THF 溶液(800 mL, 1.12 mol)，反应混合物加热回流 3.5 h，然后冷却至室温。用冷的饱和 NH_4Cl 终止反应，然后用 HCl 酸化。反应混合物用 CH_2Cl_2 萃取(2 次, 300 mL)。合并有机层，用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，在真空中浓缩，以定量收率得到化合物 4 (77.0 g)，为淡黄色固体。产物是 $17\alpha/\beta$ 异构体的混合物，没有进行进一步的纯化。 $^1\text{H NMR}$ δ 0.65 (s, 3, C-18 H, 主要), 0.94 (s, 3, C-18 H, 次要), 2.16 (s, 3, C-21 H), 3.78 (s, 3, MeO), 6.63 (d, 1, $J=2.7$ Hz, C-4 H), 6.71 (dd, 1, $J=8.6, 2.8$ Hz, C-2 H), 7.21 (d, 1, $J=8.7$ Hz, C-1 H)。

20-乙酰氧基-3-甲氧基-19-降孕-1, 3, 5(10), 17(20)-四烯(5)

将粗化合物 4 (56.0 g, 179.0 mmol) 溶于甲苯 (900 mL), 再加入 Ac_2O (300 mL, 3.17 mol) 和 $p\text{-TsOH}$ (5.0 g, 45 mmol)。混合物加热回流, 蒸馏除去 500 mL 甲苯。冷却反应混合物, 加入更多的 Ac_2O (210 mL, 2.22 mol) 和 $p\text{-TsOH}$ (5.0 g, 45 mmol)。反应混合物然后加热回流过夜。反应混合物冷却至室温, 用冰冷的 NaOH 与 NaHCO_3 的混合物终止反应, 直到反应混合物不再是酸性的。分离含水层和有机层。含水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到棕色油性固体。用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ; 4:1 CH_2Cl_2 /己烷) 得到化合物 5 (44.5 g), 为 E/Z 异构体的混合物, 收率 70%。 ^1H NMR δ 0.87 (s, 3, C-18 H, 主要), 0.92 (s, 3, C-18 H, 次要), 2.11 (s, 3, C-21 H, 次要), 2.14 (s, 3, C-21 H, 主要), 3.77 (s, 3, MeO), 6.63 (s, 1H, C-4 H), 6.71 (d, 1, $J=8.4$ Hz, C-2 H), 7.21 (d, 1, $J=8.5$ Hz, C-1 H)。

17 α -羟甲基-3-甲氧基孕-1, 3, 5(10)-三烯-20-酮(6)

在惰性气氛下, 将化合物 5 (49.0 g, 138.4 mmol) 溶于无水乙醚 (1.3 L), 冷却至 0℃。历经 5 min 缓慢加入 MeLi (252 mL, 352.8 mmol), 在 0℃ 下搅拌 20 min, 再加入新近熔融的 ZnCl_2 (39.0 g, 286.1 mmol) 的无水乙醚 (250 mL) 溶液。在 0℃ 下另搅拌 20 min 后, 加热低聚甲醛 (20.0 g, 605 mmol), 通入反应混合物中, 变为浑浊的奶油色。反应混合物温热至室温, 用氯化铵终止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到黄色固体。用快速柱色谱法纯化 (纯 CH_2Cl_2 递增至 5% 丙酮), 得到 6 (32.4 g), 为白色固体, 收率 68%。 ^1H NMR δ 7.18 (d, 1, $J=8.5$ Hz, C-1 H), 6.70 (d, 1, $J=8.6$ Hz, C-2 H), 6.63 (s, 1, C-4 H), 4.24 (dd, 1, $J=4.2, 10.2$ Hz, CH_2OH), 3.77 (s, 3, MeO), 3.64 (dd, 1, $J=3.7, 10.4$ Hz, CH_2OH), 2.26 (s, 3, C-21 H), 0.71 (s, 3, C-18 H)。

17 α -羟甲基-3-甲氧基-19-降孕-1, 3, 5(10)-三烯-20-醇(7)

在惰性气氛下, 将化合物 6 (12.0 g, 35.0 mmol) 溶于无水 THF (300 mL), 冷却至 0℃。历经 10 min 分批加入 LAH (2.7 g, 71.1 mmol)。反应混合物在 0℃ 下搅拌 1.5 h, 然后缓慢用 Rochelle 氏盐的饱和溶液 (60 mL) 终止反应。分离有机层和含水层。含水层用乙醚萃取 (5 次, 75 mL)。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到白色固体, 为 C-20 差向异构体的混合物。用快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ; CH_2Cl_2 纯至 10% 丙酮), 得到三个部分 [纯的弱极性异构体 (3.7 g, 31%), 弱与强极性异构体的混合物 (3.45 g, 26%), 和纯的强极性异构体 (3.85 g, 32%)], 得到化合物 7, 总收率 89%。 $^1\text{H NMR}$ (弱极性异构体) δ 1.01 (s, 3, C-18 H), 1.34 (d, 3, $J=6.5$ Hz, C-21 H), 3.78 (s, 3, MeO), 6.62 (dd, 1, $J=2.7$ Hz, C-4 H), 6.75 (d, 1, $J=2.75$, 8.6 Hz, C-2 H), 7.21 (d, 1, $J=8.53$ Hz, C-1 H)。

17 α -羟甲基-3-甲氧基-19-降孕-2, 5(10)-二烯-20-醇 (8) (弱极性异构体)

将液 NH_3 (250 mL) 在 -78℃、惰性气氛下冷凝。历经 20 min 缓慢加入化合物 7 (纯的弱极性异构体; 2.75 g, 7.98 mmol) 的 THF (150 mL) 与 *t*-BuOH (30 mL) 溶液, 再加入锂金属丝 (1.0 g, 144.0 mmol)。反应混合物变为蓝色, 在 -78℃ 下搅拌 2 h。用 MeOH (30 mL) 缓慢终止残余物的反应, 温热至室温, 以蒸发 NH_3 。反应混合物用不饱和的氯化铵分配, 含水层用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 NH_4Cl 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到化合物 8, 为白色固体。立即使用, 无需进一步纯化。

20-羟基-17 α -羟甲基-19-降孕-5(10)-烯-3-酮 (9, 弱极性异构体)

将粗的化合物 8 (假设 7.98 mmol) 溶于 THF 与二噁烷的混合物, 再加入草酸 (1.8 g, 20.0 mmol) 的水 (50 mL) 溶液。混合物在室温下搅拌过夜, 缓慢用稀 NaHCO_3 终止反应。含水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 用氯化铵、 H_2O 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到化合物 9, 为白色固体。在使用时无需任何进一步纯化。

20-羟基-17 α -羟甲基-19-降孕-4,9-二烯-3-酮(10) (弱极性异构体).

在惰性气氛下, 将粗的化合物 9 (假设 7.98 mmol) 溶于无水吡啶 (75 mL), 冷却至 0℃. 加入吡啶鎓三溴化物 (3.11 g, 9.72 mmol), 反应混合物变为橙色. 反应混合物缓慢温热至室温过夜. 用 5% Na₂SO₃ (100 mL) 终止反应, 混合物用 CH₂Cl₂ 萃取三次. 合并有机层, 用稀 HCl、稀 CuSO₄、H₂O 和盐水洗涤. 经 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中除去溶剂, 得到棕色固体. 用快速柱色谱法纯化 (SiO₂; 1:1 EtOAc/己烷至 3:2 EtOAc/己烷), 得到化合物 10 (1.38 g), 为白色固体, 3 个步骤的总收率为 53%.

17 α -羟甲基-3-甲氧基-19-降孕-2,5(10)-二烯-20-醇(8) (异构体混合物)

将液 NH₃ (1.5 L) 在 -78℃、惰性气氛下缩合. 历经 50 min 缓慢加入化合物 7 (异构体混合物; 39.0 g, 113.2 mmol) 的 THF (1.1 L) 与 *t*-BuOH (400 mL) 溶液, 再加入锂金属丝 (8.3 g, 1.195 mol). 将蓝色反应混合物在 -78℃ 下搅拌 3 h. 用 MeOH (250 mL) 缓慢终止反应, 温热至室温, 以蒸发 NH₃ 过夜. 反应混合物用含水 NH₄Cl 分配, 含水层用 EtOAc 萃取 (3×500 mL). 合并有机层, 用 H₂O 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥. 在真空中除去溶剂, 以定量粗收率得到化合物 8, 为白色固体. 立即使用, 无需进一步纯化.

20-羟基-17 α -羟甲基-19-降孕-5(10)-烯-3-酮(9) (异构体混合物).

将粗的化合物 8 (假设 113.2 mmol) 溶于 THF (650 mL) 与二噁烷 (800 mL) 的混合物, 再加入草酸 (22.5 g, 250.0 mmol) 的水 (500 mL) 溶液. 反应混合物在室温下搅拌过夜, 缓慢用稀 NaHCO₃ 终止反应. 含水层用 CH₂Cl₂ 萃取三次. 合并有机层, 用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥. 在真空中除去溶剂, 得到化合物 9, 为白色固体. 用快速柱色谱法纯化 (1:1 EtOAc/己烷), 得到 9 (35.7 g), 为白色固体, 两步收率为 95%.

20-羟基-17 α -羟甲基-19-降孕-4, 9-二烯-3-酮(10) (异构体混合物).

在惰性气氛下, 将粗的化合物 9 (35.5 g, 106.7 mmol) 溶于无水吡啶 (600 mL), 冷却至 -20°C 。加入吡啶鎓三溴化物 (41.7 g, 117.3 mmol), 反应混合物缓慢温热至室温过夜。用 Na_2SO_3 终止反应。在真空中除去大部分溶剂。剩余浆液用水稀释, 用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并有机层, 用 H_2O 、稀 CuSO_4 、 H_2O 和盐水洗涤。经 Na_2SO_4 干燥, 在真空中除去溶剂, 得到橙色固体。用快速柱色谱法纯化 (1:1 EtOAc/己烷至 2:1 EtOAc/己烷), 得到化合物 10 (22.32 g, 收率 63%), 为白色固体。 ^1H NMR (弱极性异构体) δ 1.14 (s, 3, C-18 H), 1.33 (d, 3, $J=6.47$ Hz, C-21 H), 3.74 (d, 1, $J=9.2$ Hz), 3.97 (dd, 1, $J=3.3$, 8.0 Hz), 5.67 (s, 1, C-4 H); (强极性异构体) δ 0.93 (s, 3, C-18 H), 1.35 (d, 3, $J=6.42$ Hz, C-21 H), 3.52 (t, 1, $J=3.52$ Hz), 5.67 (s, 1, C-4 H)。

17 α -甲酰基-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮(11)

将草酰氯 (31.8 mL, 63.6 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液在惰性气氛下冷却至 60°C 。滴加二甲基亚砜 (DMSO, 6.0 mL, 84.6 mmol); 观察到有气体放出。反应混合物搅拌 30 min, 再缓慢加入化合物 10 (7.0 g, 21.2 mmol; 异构体混合物) 的无水 CH_2Cl_2 (44 mL) 溶液。反应混合物在 60°C 下搅拌 30 min。然后加入 Et_3N (19.5 mL, 140.0 mmol), 混合物在 60°C 下搅拌 20 min, 然后历经 1 h 缓慢温热至室温。用 H_2O 终止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取三次, 用 H_2O 和盐水洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 在真空中除去溶剂, 得到棕色油性固体。产物直接用在下面的步骤中。 ^1H NMR δ 9.84 (s, 1, 甲酰基 H), 5.68 (s, 1, C-4 H), 2.34 (s, 3, C-21 H), 0.96 (s, 3, C-18 H)。

17 α -乙炔基-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮(12)

在惰性气氛下, 分别将 $t\text{-BuOK}$ (3.08 g, 25.2 mmol) 的无水 THF (50 mL) 溶液和 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POCHN}_2$ (3.78 g, 25.18 mmol; Seyferth/Gilbert 试剂) 的无水 THF (25 mL) 溶液冷却至 -78°C 。

Seyferth/Gilbert 试剂然后缓慢用 $t\text{-BuOK}$ 溶液处理, 在 -78°C 下搅拌 10 min. 缓慢加入来自上述反应的化合物 11 (假设 19.0 mmol) 的无水 THF (80 mL) 溶液。反应混合物在 -78°C 下搅拌, 缓慢温热至室温过夜。用 H_2O 终止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取四次。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到棕色固体。用快速柱色谱法纯化 (1:1 EtOAc/己烷), 得到所需产物 12, 为淡黄色固体 (4.98 g), 从 10 开始的总收率为 73%。 $^1\text{H NMR}$ δ 5.70 (s, 1, C-4 H), 2.45 (s, 1, 乙炔基 H), 2.32 (s, 3, C-21 H), 0.76 (s, 3, C-18 H)。

3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -乙炔基-19-降孕-5(10),9(11)-二烯-20-酮(13)

将化合物 12 (5.67 g, 17.6 mmol) 溶于苯 (300 mL), 用乙二醇 (11.8 mL, 211.8 mmol) 和 $p\text{-TsOH}$ (330 mg, 1.74 mmol) 处理。反应混合物加热回流 1.5 h, 冷却至室温, 用含水 NaHCO_3 终止反应。含水层用 EtOAc 萃取两次。合并有机层, 用 H_2O 和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到黄色固体。借助快速柱色谱法纯化 (1:1 EtOAc/己烷), 得到所需产物 13 (6.11 g, 收率 95%)。 $^1\text{H NMR}$ δ 5.60 (br s, 1, C-11 H), 4.04 (s, 4, 缩酮), 2.43 (s, 1, 乙炔基 H), 2.31 (s, 3, C-21 H), 0.59 (s, 3, C-18 H)。

3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -乙炔基-19-降孕-5(10),9(11)-二烯-20-醇(14)

在惰性气氛下, 将化合物 13 (6.1 g, 16.6 mmol) 溶于无水 THF (90 mL) 和 EtOH (50 mL)。加入 NaBH_4 (1.26 g, 33.3 mmol), 反应混合物温热 8 h。用含水 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (调节 pH 为 7) 终止反应。反应混合物用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到白色固体。粗的收率是定量的, 产物在用于下面的步骤时无需进一步纯化。 $^1\text{H NMR}$ δ 5.59 (br s, 1, C-11 H), 3.99 (s, 4, 缩酮), 3.94 (m, 1, C-20 H), 2.29 (s, 1, 乙炔基 H), 1.27 (d, 3, $J=6.2$ Hz, C-21 H), 0.82 (s, 3, C-18 H)。

3, 3-[1, 2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -乙炔基-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-5(10), 9(11)-二烯(15)

在惰性气氛下, 将三甲基甲硅烷基氯(TMSCl, 10.6 mL, 83.5 mmol)滴加到化合物 14 (16.64 mmol)的无水吡啶(60 mL)溶液中。反应混合物历经 2 h 缓慢温热至室温, 用 H₂O 终止反应。含水层用 EtOAc 萃取三次, 用 H₂O 和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥。在真空中除去溶剂。化合物用快速柱色谱法纯化(3:1 己烷/EtOAc), 得到化合物 15 (6.33 g), 从 13 开始的总收率为 85%。¹H NMR δ 5.58 (br s, 1, C-11 H), 3.95 (s, 4, 缩酮), 3.85 (q, 1, J=6.1 Hz, C-20 H), 2.24 (s, 1, 乙炔基 H), 1.22 (d, 3, J=6.2 Hz, C-21 H), 0.73 (s, 3, C-18 H), 0.11 (s, 9, (CH₃)₃ Si)。

3, 3-[1, 2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -(1-丙炔基)-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-5(10), 9(11)-二烯(16) (方法 A)

在氩气下, 将化合物 15 (280 mg, 0.64 mmol)溶于无水 THF (3.5 mL), 冷却至-78℃。然后加入 1 mL 新近制备的二异丙氨基化锂(LDA, 0.75 mmol)。反应混合物在-78℃下搅拌 1.5 h, 然后加入 MeI (0.2 mL, 3.2 mmol)。反应混合物历经 2 h 缓慢温热至-40℃。用饱和 NH₄Cl 终止反应, 用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂, 得到淡黄色油。根据 ¹H NMR, 33%的乙炔基化合物被甲基化。产物/原料混合物再次受到上述相同条件的作用, 以提高混合物中所需产物(16)的含量。

3, 3-[1, 2-乙烷二基双(氧基)]-17 α -(1-丙炔基)-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-5(10), 9(11)-二烯(16) (方法 B)。

在惰性气氛下, 将 N-叔丁基三甲基甲硅烷基胺(6.2 mL, 32.5 mmol)的无水 THF (31 mL)溶液冷却至-78℃。历经 3 min 加入 n-BuLi (13.0 mL, 32.5 mmol), 溶液变为淡黄色。阴离子在-78℃下搅拌 20 min, 然后在使用前历经 40 min 温热至 0℃。

在惰性气氛下, 将化合物 15 (5.7 g, 12.93 mmol)溶于无水 THF (40 mL), 冷却至-78℃。然后加入 25 mL 新近制备的上述阴离子溶液

(16.25 mmol)。反应混合物在 -78°C 下搅拌 1.75 h, 然后加入 MeI (5.0 mL, 80.34 mmol)。反应混合物缓慢温热 2.25 h。用饱和 NH_4Cl 终止反应, 混合物用二氯甲烷萃取四次。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到淡黄色固体。用快速柱色谱法纯化(3:1 己烷/ EtOAc), 得到化合物 16 (5.40 g), 收率 92%。 $^1\text{H NMR}$ δ 5.60 (br s, 1, C-11 H), 3.97 (s, 4, 缩酮), 3.82 (q, 1, $J=6.1$ Hz, C-20 H), 1.80 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 1.19 (d, 3, $J=6.2$ Hz, C-21 H), 0.72 (s, 3, C-18 H), 0.12 (s, 9, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$)。MS (EI, m/z) 454 (M^+)。

3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-5,10 α -环氧-17 α -(1-丙炔基)-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-9(11)-烯(17)

在惰性气氛下, 将化合物 16 (3.68 g, 8.1 mmol) 的 CH_2Cl_2 (80 mL) 溶液冷却至 0°C , 再加入固体 Na_2HPO_4 (575 mg, 4.05 mmol)。5 min 后, 加入六氟丙酮 (0.63 mL, 4.5 mmol) 和 50% H_2O_2 (1.10 mL, 16.2 mmol)。反应混合物缓慢温热至室温过夜。用饱和 NaHCO_3 终止反应, 混合物用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并有机层, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 以粗的定量收率得到 α 与 β 环氧化物的混合物。粗产物用在下面的步骤中。 $^1\text{H NMR}$ δ 6.02 (br s, 1, C-11 H), 3.92 (m, 4, 缩酮), 3.82 (d, 1, $J=6.1$ Hz, C-20 H), 1.80 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 1.18 (d, 3, $J=6.2$ Hz, C-21 H), 0.70 (s, 3, C-18 H), 0.10 (s, 9, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$)。

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基双(氧基)]-5 α -羟基-17 α -(1-丙炔基)-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-9-烯(18a)

在惰性气氛下, 将 CuCl (1.45 g, 14.64 mmol) 溶于无水 THF (30 mL), 冷却至 0°C 。缓慢加入新近从 4-溴-N,N-二甲基苯胺制备的 2.0 M 格利雅试剂溶液 (36.0 mL, 72 mmol)。10 min 后, 经由套管加入化合物 17 (3.35 g, 7.12 mmol) 的无水 THF (35 mL) 溶液。反应混合物历经 1.5 h 缓慢温热至室温, 用饱和 NH_4Cl 终止反应。含水层用 EtOAc

萃取三次。合并有机层，用饱和 NH_4Cl 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂，得到绿色固体。用快速柱色谱法纯化(3:1 己烷/ EtOAc)，得到化合物 18a (2.52 g)，两步收率为 60%。 $^1\text{H NMR}$ δ 7.04 (d, 2, $J=8.5$ Hz, ArH), 6.62 (d, 2, $J=8.8$ Hz, ArH), 4.38 (s, 1, C-5 OH), 4.16 (br s, 1, C-11 H), 3.95 (m, 4, 缩酮), 3.68 (d, 1, $J=6.1$ Hz, C-20 H), 2.89 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1.86 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 1.14 (d, 3, $J=6.2$ Hz, C-21 H), 0.38 (s, 3, C-18 H), 0.11 (s, 9, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$)。

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-20-醇(19a)

将化合物 18a (2.85 g, 4.81 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (200 mL)，冷却至 0℃。然后加入 H_2O (5 mL)和三氟乙酸(TFA, 6 mL)。45 min 后用饱和 NaHCO_3 终止反应，混合物用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层，用 H_2O 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂，得到黄色固体。用快速柱色谱法纯化(1:1 EtOAc /己烷)，得到化合物 19a (1.9 g)，收率 86.4%。 $^1\text{H NMR}$ δ 7.02 (d, 2, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.64 (d, 2, $J=8.8$ Hz, ArH), 5.75 (s, 1, C-4 H), 4.29 (br d, 1, $J=6.6$ Hz, C-11 H), 3.70 (d, 1, $J=4.2, 6.1$ Hzs, C-20 H), 2.90 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 1.90 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 1.19 (d, 3, $J=6.2$ Hz, C-21 H), 0.51 (s, 3, C-18 H)。

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮(A-1)

将化合物 19a (1.9 g, 4.15 mmol)溶于 DMSO (30 mL)，然后加入固体 *o*-碘酰苯甲酸(IBX, 1.75 g, 6.25 mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 指示为产物与原料的混合物。用稀 NaHCO_3 (pH=9) 终止反应。所得混合物用乙醚萃取五次。合并有机层，用 H_2O 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂，得到产物与原料的粗混合物。用快速柱色谱法纯化和分离(2:1 己烷/ EtOAc)，得到化合物 A-1 (800 mg)，收率 43%，还分离到原料 19a (500 mg, 回收率 26%)。关于 A-1:

^1H NMR δ 7.00 (d, 2, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.64 (d, 2, $J=8.8$ Hz, ArH), 5.76 (s, 1, C-4 H), 4.39 (br d, 1, $J=6.6$ Hz, C-11 H), 2.91 (s, 6, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 2.29 (s, 3, C-21 H), 1.89 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 0.31 (s, 3, C-18 H)。

将该产物与前一批合并(共 900 mg), 用反相制备型 HPLC 纯化(85% MeOH: 15% H_2O 作为洗脱剂, C-18 柱), 得到 700 mg A-1, 分析型 HPLC 纯度大于 97%。MS (EI, m/z) 455 (M^+)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ 分析计算值 C, 81.72; H, 8.19; N, 3.07。实测值 C, 81.55, H, 8.24, N, 3.06。

实施例 2

11 β -(4-乙酰苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮(A-16)的合成

3, 3-[1, 2-乙烷二基双(氧基)]-11 β -{4-{1, 1-[1, 2-乙烷二基双(氧基)]乙基}苯基}-5 α -羟基-17 α -(1-丙炔基)-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-9-烯(18b)

在惰性气氛下, 将 CuCl (461 mg, 4.66 mmol) 在无水 THF (7 mL) 中搅拌, 冷却至 0°C 。缓慢加入新近从对溴苯乙酮乙二醇缩酮制备的 0.5 M 格利雅试剂溶液(46.1 mL, 23.0 mmol)。10 min 后, 经由套管加入环氧化物 17 (1.095 g, 2.33 mmol) 的无水 THF (18 mL) 溶液。反应混合物历经 1.5 h 缓慢温热至室温, 用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应。含水层用 EtOAc 萃取三次。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂。用快速柱色谱法粗纯化(3:2 己烷-EtOAc), 得到化合物 18b, 立即用在下面的步骤中。

11 β -(4-乙酰苯基)-20-羟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3-酮(19b)

将粗化合物 18b (假设 2.0 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (100 mL), 冷却至 0°C 。加入 H_2O (4 mL) 和三氟乙酸(3.0 mL)。1 h 后用饱和 NaHCO_3 溶液终止反应, 混合物用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到黄绿色固体。固体用快速柱色谱法纯化(3:2 EtOAc-己烷), 得到化合物 19b (690 mg), 三

步收率为 62%。 ^1H NMR δ 7.87 (d, 2, $J=8.2$ Hz, ArH), 7.29 (d, 2, $J=8.0$ Hz, ArH), 5.79 (s, 1, C-4 H), 4.40 (d, 1, $J=5.9$ Hz, C-11 α H), 3.68 (m, 1, C-20 H), 2.57 (s, 3, 芳基乙酰基 CH_3), 1.92 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 1.20 (d, 3, $J=6.1$ Hz, C-21 H), 0.45 (s, 3, C-18 H)。

11 β -(4-乙酰苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮 (A-16)

将化合物 19b (690 mg, 1.51 mmol) 溶于无水 DMSO (15 mL), 然后加入固体 *o*-碘酰苯甲酸 (IBX) (2.95 g, 10.53 mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应没有进行完全。混合物用 H_2O 稀释, 用乙醚萃取四次。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂, 得到橙色固体。用快速柱色谱法纯化 (3:2 EtOAc-己烷), 得到化合物 A-16 (480 mg), 收率 70%, 和一些回收的原料。化合物进一步用制备型 HPLC 纯化 (80% MeOH/20% H_2O), 得到化合物 A-16, 为白色固体, 纯度大于 97%; mp 113-118 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR δ 7.88 (d, 2, $J=8.4$ Hz, ArH), 7.28 (d, 2, $J=8.5$ Hz, ArH), 5.80 (s, 1, C-4 H), 4.50 (d, 1, $J=7.7$ Hz, C-11 α H), 2.57 (s, 3, 芳基乙酰基 CH_3), 2.28 (s, 3, C-21 H), 1.90 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 0.25 (s, 3, C-18 H)。MS (EI, m/z) 454 (M^+)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_3 \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ 分析计算值 C, 81.10; H, 7.57。实测值 C, 81.15; H, 7.60。

实施例 3

11 β -[4-(甲硫基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮 (A-31) 的合成

3, 3-[1, 2-乙烷二基双(氧基)]-5 α -羟基-11 β -[4-(甲硫基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-20-三甲基甲硅烷氧基-19-降孕-9-烯 (18c)

在惰性气氛下, 将 CuCl (400 mg, 4.0 mmol) 在无水 THF (8 mL) 中搅拌, 冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。缓慢加入新近从 4-溴茴香硫醚制备的 1.0 M 格利雅试剂溶液 (20.0 mL, 20 mmol)。10 min 后, 经由套管加入粗化合物 17 (假设 2.0 mmol) 的无水 THF (15 mL) 溶液。反应混合物历经

1.5 h 缓慢温热至室温，用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应。含水层用 EtOAc 萃取三次。合并有机层，用饱和 NH_4Cl 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂。用快速柱色谱法迅速纯化(3:1 己烷- EtOAc)，得到化合物 18c，立即用在下面的步骤中。

11 β -[4-(甲硫基)苯基]-20-羟基-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3-酮(19c)

将粗化合物 18c (假设 2.0 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (80 mL)，冷却至 0℃。加入 H_2O (3 mL)和三氟乙酸(2.5 mL)。1 h 后用饱和 NaHCO_3 溶液终止反应，混合物用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并有机层，用水和盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂。残余物用快速柱色谱法纯化(1:2 EtOAc -己烷)，得到化合物 19c (495 mg)，三步收率为 46%。 ^1H NMR δ 7.15 (d, 2, $J=8.7$ Hz, ArH), 7.09 (d, 2, $J=8.5$ Hz, ArH), 5.76 (s, 1 C-4 H), 4.32 (d, 1, $J=6.6$ Hz, C-11 α H), 3.69 (br t, 1, C-20 H), 2.45 (s, 3, SCH_3), 1.91 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 1.19 (d, 3, $J=6.15$ Hz, C-21 H), 0.48 (s, 3, C-18H)。

11 β -[4-(甲硫基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮(A-31)

将化合物 19c (495 mg, 1.07 mmol)溶于无水 DMSO (15 mL)，然后加入固体 IBX (1.5 g, 5.36 mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。用 H_2O 终止反应，混合物用乙醚萃取四次。合并有机层，用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂。残余物用快速柱色谱法纯化(3:2 己烷- EtOAc)，得到化合物 A-31，分析型 HPLC 纯度小于 97%。进一步用制备型 HPLC 纯化(85% MeOH-15% H_2O)，得到纯的 A-31 (340 mg)，收率 69%；mp 164-167.5℃； ^1H NMR δ 7.16 (d, 2, $J=8.5$ Hz, ArH), 7.08 (d, 2, $J=8.5$ Hz, ArH), 5.78 (s, 1, C-4 H), 4.35 (d, 1, $J=7.3$ Hz, C-11 α H), 2. (s, 3, SCH_3), 2.28 (s, 3, C-21 H), 1.89 (s, 3, 丙炔基 CH_3), 0.28 (s, 3, C-18 H)。MS (EI, m/z) 458 (M^+)。C₃₀H₃₄O₂S 分析计算值 C, 78.56; H, 7.47; S, 6.99。实测值 C, 78.48; H, 7.50, S, 6.91。

借助体外和体内试验检查本发明化合物的生物学活性。

受体结合。按照类似于尤其是 Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 8739-8744 (1996)所述的标准操作, 测定化合物对 COS-1 细胞激素受体的亲合性。使用人乳腺癌 (T-47D) 细胞系评估对孕酮受体的 RBA。所用细胞系从 ATCC (美国典型培养物保藏中心) 获得, 在 -135°C 下冷冻储藏, 直到进行测定前一周。将细胞解冻, 培养, 以达到所需的细胞数 (平均 5 至 7 天)。在 37°C 下用生长培养基供养细胞, 直到它们是 90-100% 铺满的, 此时将它们从生长瓶中回收, 分散在 12-孔组织培养皿的各孔内, 每孔 1 mL 培养基计 4.0×10^5 个细胞。24 h 后, 细胞粘附于 12-孔平皿底部。此时, 加入具有 ^3H -R5020 (promegestone) 的供试或标准化合物, 开始受体结合测定操作。培养过夜后, 除去培养基, 将细胞洗涤, 增溶, 用液体闪烁分光术测量放射性。用过量的未标记的 R5020 培养, 以测定非特异性结合, 从总结合中减去非特异性结合, 计算特异性结合。

用若干浓度的参照标准 (promegestone, R-5020) 和内标 (孕酮) 进行孕酮结合测定。这些激素与含氚竞争物 (^3H -promegestone, ^3H -R5020) 竞争, 以估计相对结合。在三种或更多种浓度下试验供试甾族化合物。如果受体上 ^3H -R5020 的置换率没有达到 50% 的浓度未知, 那么酌情试验更高或更低的浓度, 以达到该目的。全部化合物均用至少两个测定重复试验。

计算所试验的每种浓度化合物特异性结合的 ^3H -R5020 百分率, 将特异性结合的 ^3H -R-5020 百分率对竞争物浓度作图, 生成结合曲线。由导致 50% 置换率的每种未知浓度与标准之比测定供试化合物相对于参照标准 (R5020) 以及内标的相对结合活性 (RBA), 以百分数表示。通过图示内推法得到这些浓度。做完这些, 发现化合物 11β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮 (A-1) 相对于 R-5020 的 RBA 为 313%。相似化合物 11β -[4-乙酰苯基]- 17α -(1-丙炔基)-19-降孕-4, 9-二烯-3, 20-二酮 (A-16) 相对于 R-5020 的 RBA 为 439%。

体内试验。利用雌激素-灌注的、孕酮-刺激的未成熟雌兔进行剂量-响应研究，测定体内抗促孕活性，按照 McPhail 的方法为结果评分 (McPhail, J. Physiol., 83: 146 (1934))。这些是本领域技术人员熟知的标准操作。关于测定抗促孕（拮抗剂）活性，将供试化合物口服给药结合孕酮皮下给药。雌激素灌注的未成熟雌兔口服总剂量为 0.5、1 和 2mg 的化合物，同时皮下给以孕酮。体重约 1.5 kg 的兔子用雌激素灌注 6 天，每天一次，然后用总剂量为 0.8 mg 的孕酮治疗 5 天，每天一次，即 160 μ g/天，同时将供试化合物口服给药，每天一次，口服载体为 10%乙醇/芝麻油（体积 0.5 mL）。最后一次给药一天后进行尸体剖检。按照 McPhail 的方法对子宫内膜作用评分，与标准化合物 17 α -乙酰氧基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮进行统计学比较，评价效力。令人惊奇的是，17 α -丙炔基的引入产生异常有效的抗促孕响应，化合物 11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮 (A-1) 在口服给药后的效力是标准化合物的 5 倍。依次地 (参见 C. E. Cook et al, Human Reproduction, 9, Supplement 1, 32-39, June 1994)，标准化合物的效力又大约是药物米非司酮的 3 倍，后者因其抗促孕活性目前用于人，因此本发明的丙炔基化合物的效力高达米非司酮的 15 倍。

相似化合物 11 β -(4-乙酰苯基)-17 α -(1-丙炔基)-19-降孕-4,9-二烯-3,20-二酮 (A-16) 也具有抗促孕活性，其效力是标准化合物的 0.15 至 0.23 倍。面对对孕酮受体的高结合亲合性，而与标准化合物、特别是二甲氨基类似物相比低得多的效力提示化合物 A-16 具有激动活性以及适度的拮抗活性。

显然，按照上述教导，本发明的大量修饰和改变都是可能的。因此不言而喻的是，在所附权利要求书的范围内，可以采取这里具体描述以外的方式实施发明。

说明书附图

图1, 第I部分
17 α -丙炔基化合物的合成

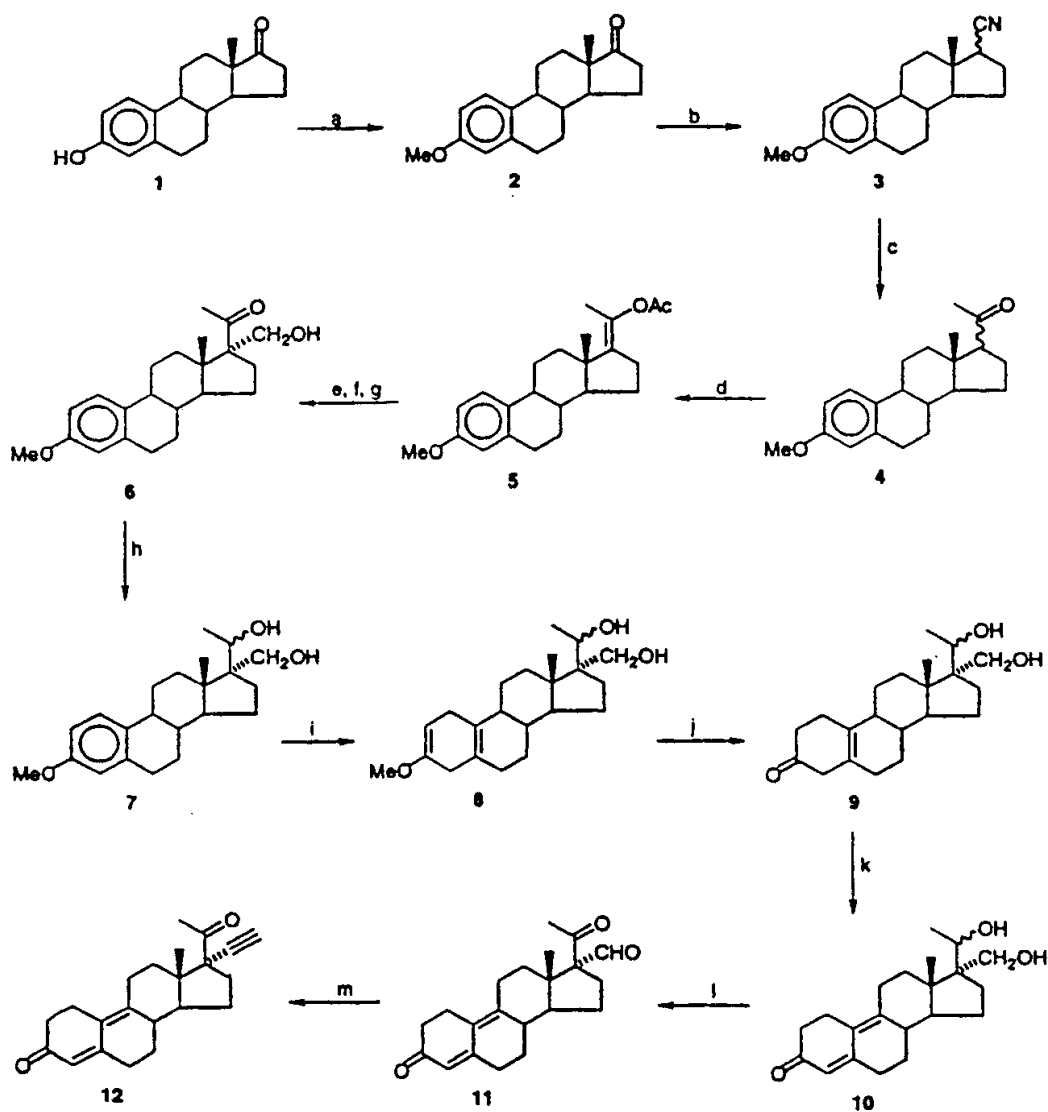
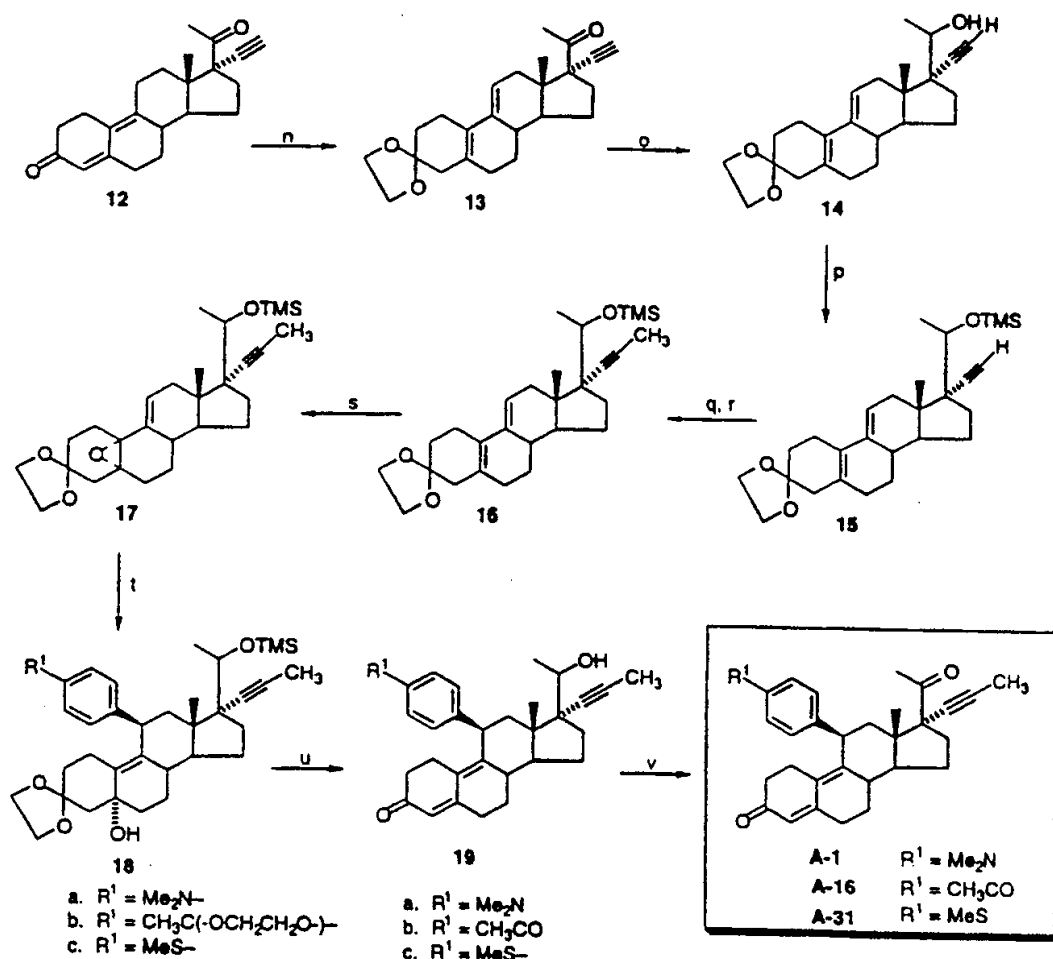


图1, 第II部分
17 α -丙炔基化合物的合成



- a) MeI, K_2CO_3 , MeOH
 b) TosMIC, t-BuOK, t-BuOH, DME
 c) MeMgBr, THF, 回流
 d) Ac_2O , p-TsOH, 甲苯, 回流
 e) MeLi, 乙醚, 0 °C
 f) ZnCl_2 (饱和的), 乙醚, 0 °C
 g) 甲醛 (气), 乙醚, 0 °C
 h) LAH, THF, 0 °C
 i) Li, NH_3 (l), THF, t-BuOH, -78 °C
 j) $(\text{COOH})_2$, THF, 二噁烷, H_2O
 k) 吡啶鎓三溴化物, 吡啶 78 °C

- l) ClCOCOCI, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -60 °C
 m) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{POCHN}_2$, t-BuOK, THF, -78 °C
 n) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p-TsOH, 苯, 回流
 o) NaBH_4 , THF, EtOH
 p) TMSCl, 吡啶, 0 °C to RT
 q) $(\text{CH}_3)_3\text{CNHS}(\text{CH}_3)_3$, n-BuLi
 r) MeI
 s) 六氟丙酮, H_2O_2 , Na_2HPO_4 , 0 °C
 t) $\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$, CuCl, THF, 0 °C
 u) TFA, CH_2Cl_2 , H_2O , 0 °C
 v) IBX, DMSO, RT