[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02827583.7

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100558741C

[22] 申请日 2002.11.27 [21] 申请号 02827583.7

[30] 优先权

[32] 2001.11.27 [33] DE [31] 10159217.5

[86] 国际申请 PCT/EP2002/013484 2002.11.27

[87] 国际公布 WO2003/045972 德 2003.6.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.27

[73] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 罗尔夫·博尔曼
尼古劳斯·海因里希
罗尔夫·若泰尔 约尔格·克罗尔
奥林·彼得罗夫
安德烈亚斯·赖歇尔 耶恩·赫夫曼
罗斯玛丽·利希特纳

[56] 参考文献

EP0138504A 1985.4.24

CN1231670A 1999.10.13

审查员 白 帆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

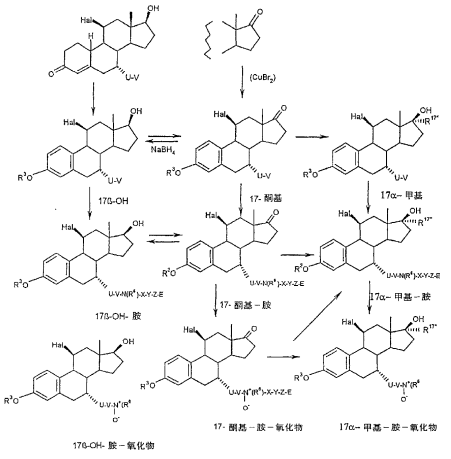
权利要求书 6 页 说明书 31 页 附图 7 页

[54] 发明名称

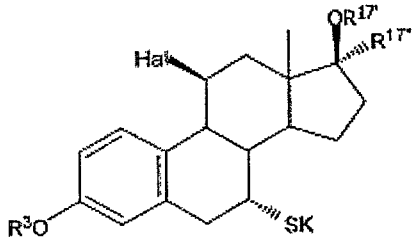
17α－烷基－17β－氧基－雌三烯及其中间产物、17α－烷基－17β－氧基－雌三烯在制备药物中的应用以及药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)之具有抗雌激素作用的17α－烷基－17β－氧基－雌－1，3，5(10)－三烯。 本发明还涉及作为制备本发明之雌三烯化合物的中间体的17－氧代－雌－1，3，5(10)－三烯和17β－羟基－雌－1，3，5(10)－三烯。 本发明进一步涉及17α－烷基－17β－氧基－雌－1，3，5(10)－三烯在制备药物中的应用以及包含至少一种17α－烷基－17β－氧基－雌－1，3，5(10)－三烯和至少一种药物相容性载体的药物组合物。



1、具有以下通式 I 的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯：



I

其中：

Hal 代表 F 或 Cl，该基团连接在雌三烯骨架的 11β－位上；

R^3 代表氢、C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 烷酰基，或者与 O 原子形成环 C_3－C_7 醚，

$R^{17'}$代表氢、C_1－C_4 烷基或 C_1－C_4 烷酰基；

$R^{17"}$代表 C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 炔基以及至少部分氟化的烷基，其中 $R^{17'}$－O 在 17β－位上，而 $R^{17"}$在 17α－位上连接在雌三烯骨架上；

SK 代表–U-V-W-X-Y-Z-E，其中该基团通过 U 连接在雌三烯骨架的 7α－位上而且

U 代表直链或支链 C_1－C_{13} 亚烷基、C_1－C_{13} 亚烯基或 C_1－C_{13} 亚炔基或基团 A-B，其中

A 连接在雌三烯骨架上，而且代表通过－CH_2－连接在雌三烯骨架上的亚苄基、亚苯基或通过烷基连接在雌三烯骨架上的 C_1－C_3 烷基芳基；

B 代表直链或支链 C_1－C_{13} 亚烷基、C_1－C_{13} 亚烯基或 C_1－C_{13} 亚炔基，而且

A 和 B 还可以通过 O 原子相互连接在一起，

V 代表 CH_2 或 C(O)基团；

W 是 $N^+(O^-)(R^6)$基团或者是亚吡咯烷基 N-氧化物环，其中亚吡咯烷基

N-氧化物环包括 X 基团中的至少一个碳原子，其中

R^6 是 H 或 CH_2-R^7 或 C(O)-R^7，其中 R^7 代表以下含义：

a) 氢，或者

b) 直链或支链、未氟化或者至少部分氟化的 C_1－C_{14} 烷基、C_1－C_{14} 烯基或 C_1－C_{14} 炔基，这些基团可在一个或者多个位置处被羟基化，而且可插入 1－3 个杂原子－O－和－S－和/或基团-NR^9-，其中 R^9 代表氢或 C_1－C_3 烷基，或者

c) 芳基或杂芳基，或者

d) C_3－C_{10} 环烷基，或者

e) C_4－C_{15} 环烷基烷基，或者

f) C_7－C_{20} 芳烷基，或者

g) 杂芳基 C_1－C_6 烷基，或者

h) 氨基烷基或联苯基，

X 是直链或支链 C_1－C_{12} 亚烷基、C_1－C_{12} 亚烯基或 C_1－C_{12} 亚炔基；

Y 是 X 和 Z 之间的直接键，或者代表以下含义：

a) SO_n-R^{10} 基团，其中 n＝0、1 或 2，其中 R^{10} 代表 SO_n 和 Z 之间的直接键或者直链或支链 C_1－C_6 亚烷基、C_1－C_6 亚烯基或 C_1－C_6 亚炔基，或者

b) 基团 R^{11} 或 O-R^{11}，其中 R^{11} 代表：

i) 直链或支链 C_1－C_5 亚烷基、C_1－C_5 亚烯基或 C_1－C_5 亚炔基，或

ii) 芳基或杂芳基，或

iii) C_3－C_{10} 环烷基或

iv) C_4－C_{15} 环烷基烷基或

v) C_7－C_{20} 芳烷基或

vi)杂芳基-C_1－C_6 烷基，或者

c) 基团 CH＝CF，或者

d) 基团 HN-C(O)-NH-R^{12}，其中 R^{12} 代表亚芳基而且 R^{12} 键连在 Z 上；

Z 代表 Y 和 E 之间的直接键或者直链或支链 C_1－C_9 亚烷基、C_1－C_9 亚烯基或 C_1－C_9 亚炔基，这些基团可以是部分或者完全氟化的；以及

E 是 CF_3 基团或至少部分氟化的芳基；

或其药物学相容的酸加成盐。

2、如权利要求 1 所述的雌三烯，其中 R^3 代表氢、CH_3、CH_3CO 或 $C_5H_{10}O$。

3、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 $R^{17'}$代表氢、CH_3 或 CH_3CO，而 $R^{17''}$代表甲基、乙炔基或三氟甲基。

4、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 Hal 代表氟。

5、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 U 代表$(CH_2)_p$，其中 p 是 2－10 的整数。

6、如权利要求 5 所述的雌三烯，其中 p＝4。

7、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 V 代表 CH_2。

8、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 W 代表 $N^+(O^-)(R^6)$，而 R^6 是氢或 C_1－C_3 烷基。

9、如权利要求 8 所述的雌三烯，其中 R^6 代表甲基。

10、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 **X** 代表$(CH_2)_q$，其中 q 是 1－12 的整数。

11、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 **Y** 是 X 和 Z 之间的直接键或者是 SO_n 基团，其中 n＝0、1 或 2。

12、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 Z 是至少部分氟化的直链或支链 C_1－C_7 亚烷基。

13、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 E 代表 CF_3 或代表五氟苯基。

14、如权利要求 1 或 2 所述的雌三烯，其中 Z-E 代表 C_2F_5、C_3F_7、C_4F_9 或 C_6F_5。

15、如权利要求 1 所述的雌三烯，其是：

11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，

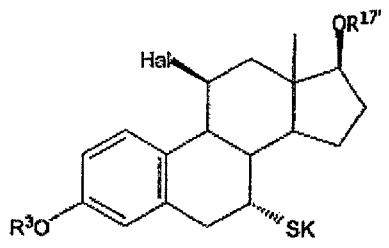
11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，

(RS)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，

11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，或

11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物。

16、通式 II 的 17β-氧基-雌三烯：



II

其中：

Hal 代表 F 或 Cl，该基团连接在雌三烯骨架的 11β－位上；

R^3 代表氢、C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 烷酰基，或者与 O 原子形成环 C_3－C_7 醚，

$R^{17'}$代表氢、C_1－C_4烷基或 C_1－C_4烷酰基，其中 $R^{17'}$－O 在 17β－位上连接在雌三烯骨架上；

SK 代表–U-V-W-X-Y-Z-E，其中该基团通过 U 连接在雌三烯骨架的 7α－位上，而且 U、V、W、X、Y、Z 和 E 与权利要求 1 中的定义相同。

17、如权利要求 16 所述的通式 II 的 17β-氧基-雌三烯，其是：

11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，

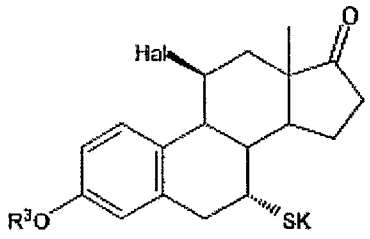
11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)硫基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，

11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚硫酰基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，

11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，或

11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物。

18、通式 III 的 17-氧代-雌三烯：



III

其中：

Hal 代表 F 或 Cl，该基团连接在雌三烯骨架的 11β－位上；

R^3 代表氢、C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 烷酰基，或者与 O 原子形成环 C_3－C_7 醚，

SK 代表–U-V-W-X-Y-Z-E，其中该基团通过 U 连接在雌三烯骨架的 7α－位上，而且 U、V、W、X、Y、Z 和 E 与权利要求 1 中的定义相同。

19、如权利要求 18 所述的通式 III 的 17-氧代-雌三烯，其是：

11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚硫酰基]丙基}-氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物，

11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)硫基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物，或

11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物。

20、根据权利要求 1－15 之一所述的通式 I 的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯在制备用于治疗雌激素依赖性疾病的药物中的应用。

21、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 1－15 之一所述的通式 I 的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯以及至少一种药物相容性的载体。

17α-烷基-17β-氧基-雌三烯及其中间产物、17α-烷基-17β-氧基-雌三烯在制备药物中的应用以及药物制剂

技术领域

本发明涉及 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯及其中间产物、17α-烷基-17β-氧基-雌三烯在制备包含该化合物的药物中的应用以及药物制剂。

背景技术

根据本发明的化合物具有抗雌激素作用，即、这些物质对于雌激素发挥抑制作用。此等物质已被广为描述。

例如，EP 0 138 504 B1 中披露了具有抗雌激素性作用的化合物。这些化合物基本上是在 3－位例如被羟基或烷氧基取代、在 17β－位被羟基取代、以及在 17α位例如被氢或烷基取代的雌-1,3,5(10)-三烯衍生物。在 7α－位，这些化合物还具有烷基侧链，该烷基侧链可以是部分氟化的而且可例如插有酰胺基、氨基、胺 N-氧化物、氧基、硫基、亚硫酰基和/或磺酰基。

在 WO 99/33855 A1 中，11β-卤素-7α-取代的雌-1,3,5(10)-三烯被描述为可以在 3－位和 17－位具有羟基。7α-侧链是部分氟化的、任选不饱和的烃链，其中可插有胺氮原子或硫基（sulfany）、亚硫酰基或磺酰基。

在 WO 98/07740 A1 中还描述了其他化合物。在此方面，这些化合物是取代的 7α-(ξ-氨基烷基)-雌-1,3,5(10)-三烯。这些化合物优选在 3－位具有羟基、甲氧基或乙酰基氧基，并且优选在 17α－位和/或 17β－位具有甲基或三氟甲基。在 11β－位优选具有氟原子，而且在 7α－位，优选具有在端部位置被至少氟化而且插有胺氮原子、硫基、亚硫酰基或磺酰基的烷基侧链。

在WO 97/45441 A1中公开了7α-(5-甲基氨基戊基)-雌-1,3,5(10)-三烯类化合物，其在3－位和17β－位上具有羟基。在17α－位，可具有甲基或乙炔基。雌三烯骨架也可在2－位被氟原子取代。

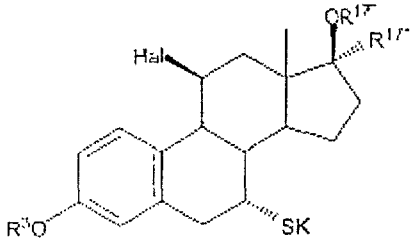
现已证实，该申请中的已知化合物形成各种生物活性非常强的代谢物。这些代谢物的形成导致非所希望的作用以及不可控制的作用。具体而言， 由于同时形成这些代谢物，可调节副作用或者所希望的主要作用（抗雌激素作用）是不可控的。另外，在口服给药时，这些已知化合物的顺应性不是令人满意的。特别是发现这些已知的化合物促进了肺泡巨噬细胞的形成。

发明内容

因此，本发明的目的是发现能够控制其代谢并由此几乎不形成或者根本不形成生物活性代谢物的抗雌激素性化合物。另外，希望在口服给药时所寻求的化合物的顺应性是令人满意的，而且在分配给药时，不形成肺泡巨噬细胞，或者至少仅非常小程度地形成。

该目的是通过权利要求1的新17α-烷基-17β-氧基-雌三烯、权利要求16的17β-氧基-雌三烯以及权利要求18的17-氧代-雌三烯来实现的，后者可用作制备本发明的17α-烷基-17β-氧基-雌三烯的中间体。本发明的目的还通过如权利要求20所述的17α-烷基-17β-氧基-雌三烯在制备药物中的应用以及如权利要求21所述的包含本发明化合物的药物组合物而实现的。

根据本发明的17α-烷基-17β-氧基-雌三烯具有以下通式I：



I

其中：

Hal 代表 F 或 Cl；该基团连接在雌三烯骨架的 11β－位上；

R^3 代表氢、C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 烷酰基，或与 O 原子形成环 C_3－C_7 醚，

$R^{17'}$ 代表氢、C_1－C_4 烷基和 C_1－C_4 烷酰基；

$R^{17''}$ 代表 C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 炔基以及至少部分氟化的烷基，其中 $R^{17'}$－O 在 17β－位上，而 $R^{17''}$ 在 17α－位上连接在雌三烯骨架上；

SK 代表–U-V-W-X-Y-Z-E，其中该基团通过 U 连接在雌三烯骨架的 7α－位上。

在侧链中，符号 U、V、W、X、Y、Z 和 E 具有以下含义：

U 代表直链或支链 C_1－C_{13} 亚烷基、C_1－C_{13} 亚烯基或 C_1－C_{13} 亚炔基或基团 A-B，其中

A 连接在雌三烯骨架上，而且代表通过－CH_2－连接在雌三烯骨架上的亚苄基、亚苯基或通过烷基连接在雌三烯骨架上的 C_1－C_3 烷基芳基；

B 代表直链或支链 C_1－C_{13} 亚烷基、C_1－C_{13} 亚烯基或 C_1－C_{13} 亚炔基，而且

A 和 B 还可以通过 O 原子相互连接在一起，

V 代表 CH_2 或 C(O)基团。

W 是 N(R^6)或 $N^+(O^-)(R^6)$基团或者是亚吡咯烷基（azolidinylene）环或亚吡咯烷基 N-氧化物环，其中亚吡咯烷基环或亚吡咯烷基 N-氧化物环包括至少一个 X 基团的碳原子，其中

R^6 也可以是 H 或 CH_2-R^7 或 C(O)-R^7，其中 R^7 代表以下含义：

a) 氢，或者

b) 直链或支链、未氟化或者至少部分氟化的 C_1－C_{14} 烷基、C_1－C_{14} 烯基或 C_1－C_{14} 炔基，这些基团可在一个或者多个位置处被羟基化，而且可插入 1－3 个杂原子－O－和－S

－和/或基团-NR^9-，其中 R^9 代表氢或 C_1－C_3 烷基，或者

c) 取代或未取代的芳基或杂芳基，或者

d) 取代或未取代的 C_3－C_{10} 环烷基，或者

e) 取代或未取代的 C_4－C_{15} 环烷基烷基，或者

f) 取代或未取代的 C_7－C_{20} 芳烷基，或者

g) 取代或未取代的杂芳基 C_1－C_6 烷基，或者

h) 取代或未取代的氨基烷基或联苯基，

X 优选是直链或支链 C_1－C_{12} 亚烷基、C_1－C_{12} 亚烯基或 C_1－C_{12} 亚炔基。

Y 可以是 X 和 Z 之间的直接键。但是，Y 也可具有以下含义：

a) SO_n-R^{10} 基团，如果 W 是 $N^+(O^-)(R^6)$基团或亚吡咯烷基 N-氧化物环，而且不是 $N(R^6)$基团或亚吡咯烷基环，其中 n＝0、1 或 2，而且 R^{10} 代表 SO_n 和 Z 之间的直接键或者直链或支链 C_1－C_6 亚烷基、C_1－C_6 亚烯基或 C_1－C_6 亚炔基，或者

b) 基团 R^{11} 或 O-R^{11}，其中 R^{11} 代表：

i) 直链或支链 C_1－C_5 亚烷基、C_1－C_5 亚烯基或 C_1－C_5 亚炔基，或

ii) 取代或未取代的芳基或杂芳基，或

iii) 取代或未取代的 C_3－C_{10} 环烷基或

iv) 取代或未取代的 C_4－C_{15} 环烷基烷基或

v) 取代或未取代的 C_7－C_{20} 芳烷基或

vi) 取代或未取代的杂芳基-C_1－C_6 烷基，或者

c) 基团 CH＝CF，或者

d) 基团 HN-C(O)-NH-R^{12}，其中 R^{12} 代表取代或未取代的亚芳基而且 R^{12} 键连在 Z 上。

Z 代表 Y 和 E 之间的直接键或者直链或支链 C_1－C_9 亚烷基、C_1－C_9 亚烯基或 C_1－C_9 亚炔基，这些基团可以是部分或者完全氟化的。

E 是 CF_3 基团或至少部分氟化的芳基、特别是苯基。

另外，氢原子优选键连在雌三烯骨架的 1、2、4、6－9 和 11－16 位上。但原则上，雌三烯骨架可例如通过烃桥（例如 15β，16β－亚甲基桥）进行改性。

Hal 特别是代表氟。

R^3 可以是氢、甲基、乙基、*n*-丙基、*iso*-丙基、*n*-丁基、*iso*-丁基和 *tert*-丁基、相应的烷酰基（乙酰基、丙酰基、丁酰基）或环醚。R^3 特别地代表氢、CH_3、CH_3CO 或 $C_5H_{10}O$。

$R^{17'}$和 $R^{17''}$特别地是甲基、乙基、*n*-丙基、*iso*-丙基、*n*-丁基、*iso*-丁基和 *tert*-丁基，其中 $R^{17'}$另外可以是氢、乙酰基、丙酰基和丁酰基，而且在此情况下，可以包括相应的异构体。另外，$R^{17''}$可以是乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和 3-丁炔基以及三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基和九氟丁基，而且在此情况下，可以包括相应的异构体。$R^{17'}$特别地是氢、CH_3 或 CH_3CO。$R^{17''}$优选代表甲基、乙炔基和三氟甲基。

U 可以特别地是直链或支链亚烷基，并尤其是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚十一烷基、亚十二烷基或亚十三烷基。U 优选代表$(CH_2)_p$，其中 p 是 2－10 的整数。具体而言，U 优选是亚丁基、亚戊基、亚己基或亚庚基。U 相当特别地优选是 *n*-亚丁基，例如式$(CH_2)_p$ 代表 U，其中 p＝4。

具体而言，V 代表 CH_2。在相当优选的实施方案中，基团 U-V 由此可以是 *n*–亚戊基。

具体而言，W 代表胺 N-氧化物 $N^+(O^-)(R^6)$或者代表胺 $N(R^6)$，其中 R^6 优选是氢或 CH_2-R^7，其中 R^7 具体地代表氢或甲基或乙基。R^6 由此优选是氢或 C_1－C_3 烷基，具体地是甲基、乙基、*n*-丙基或 *iso*-丙基。在一个特别优选的实施方案中，W 代表 $N^+(O^-)(CH_3)$ 基团（N-甲基胺 N-氧化物）。

X 优选代表$(CH_2)_q$，其中 q＝0 或者 1－12 的整数，由此代表 W 和 Y

之间的直接键，或者代表直链或支链亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚十一烷基或亚十二烷基。在特别优选的实施方案中，X 是亚乙基、*n*-亚丙基、*n*-亚丁基、*n*-亚戊基、*n*-亚己基、*n*-亚庚基或 *n*-亚辛基。

具体而言，Y 可以代表 X 和 Z 之间的直接键。如果如此的话，X 代表更长的亚烷基链，具体地 X 代表 *n*-亚己基、*n*-亚庚基或 *n*-亚辛基。在特别优选的实施方案中，Y 也可以是 SO_n 基，其中 n＝0、1 或 2，由此是硫基、亚硫酰基或磺酰基。如果 Y 是 SO_n 基团，则 X 代表较短的亚烷基链，具体地是 *n*-丙基链。

Z 优选是 Y 和 E 之间的直接键或者是直链或支链 C_1－C_7 亚烷基，该基团至少是部分氟化的。具体而言，Z 可以是亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基，它们可以是至少部分氟化的。具体而言，Z 是二氟亚甲基或在一端氟化的直链亚烷基，例如 1,1-二氟亚乙基、1,1,2,2-四氟-*n*-亚丙基或 1,1,2,2,3,3-六氟-n-亚丁基。在端碳原子上仅携带 2 个氟原子的亚烷基是特别有利的，其中该 CF_2 基团连接在 E 上。在此情况下，侧链 SK 用 C_2F_5 封端。

具体而言，E 代表 CF_3 或五氟苯基。基团 Z-E 由此优选代表选自于以下组中的基团之一：C_2F_5、C_3F_7 和 C_4F_9 以及 C_6F_5。

根据本发明，还包括 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯之药理学上相容的酸加成盐和酯。加成盐是与无机酸和有机酸形成的相应盐。作为加成盐，可具体地考虑盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、酒石酸盐和甲磺酸盐。如果 R^3 和 $R^{17'}$ 是氢，使得存在 3,17β-二醇，则也可形成这些羟基化合物的酯。这些酯优选是与有机酸形成的，其中与形成酸加成盐相同的酸是合适的，特别是乙酸，但也可以是更高级的羧酸，如丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸或新戊酸。

新的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯具有数个手性中心，例如在任选被氧化为 N-氧化物的氮原子上。因此，每种情况下每个化合物具有数个立

体异构体形式。式 I 的化合物可以互变异构体、立体异构体或几何异构体的形式存在。本发明也包括所有可能的异构体，如 E-和 Z-异构体、S-和 R-对映体、非对映异构体、外消旋体以及包括互变异构化合物的混合物。即使在各种情况下没有明确说明，所有这些异构体化合物也都是本发明的组成部分。异构体混合物可根据常规使用的方法如结晶、色谱或者成盐法被分离为对映体或 E/Z-异构体。

本发明中特别合适的化合物是具有通式 I 的雌三烯，即：

1) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

2) 11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

3) (RS)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

4) 11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

5) 11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

6) 11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

7) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

8) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

9) 17α-乙炔基-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)-氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

10) 17α-乙炔基-11β-氟-3-(2-四氢吡喃基氧基)-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11) 11β-氟-3-(2-四氢吡喃基氧基)-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

12) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-三氟甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

13) 11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,8-七氟辛基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

14) 11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

15) 11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十一氟癸基)氨基]-戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

16) 11β-氟-7α-{5-[甲基(5,5,6,6,7,7,8,8,8-九氟辛基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

17) 11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,11,11,11-七氟十一烷基)氨基]-戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

18) 11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

这些化合物中的一些的物理性质示于表 1 中。

根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯与已知化合物的主要区别特征是，卤原子连接在 11α一位上和/或烷基连接在 17α一位上。另外，优选的化合物在 7α-侧链中具有胺 N-氧化物基团。

与 17α一位是未取代的 3,17β-二羟基-雌三烯相反，由根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯中几乎不形成代谢物。代谢物也可以是生物活性的。还发现，通过氧化连接在 17β一位上的羟基、由此形成 17-氧代衍生物而制得的雌三烯衍生物具有非常强的生物活性。

用烷基、特别是 C_1—C_4 烷基阻断 17α一位，可以使该氧化反应停止，使得也可抑制代谢物变化。因此，根据本发明用作活性成分的雌三烯具有不依赖于种属的效果和活性。这些化合物的优点由此在于在单个化合

物中可实现活性成分的完整作用。

为此原因，有利之处作用研制出药物，因为缺乏生物活性代谢物的形成，效果可更为简单地归因于某些结构因素，使得对活性成分的目标研究成为可能。

另外，根据本发明的17α-烷基-17β-氧基-雌三烯可约100％地抑制雌二醇的作用。因此，它们代表了抗雌激素。

为研究本发明化合物的效果，在幼鼠上进行了体内测试。为此，通过经口给药（p. o.）药物进行子宫发育实验（对抗雌激素作用的测试）。

该方法的原理包括检查给药具有抗雌激素作用的化合物在同时给药雌激素时有何种影响。在啮齿动物中，子宫对给药雌激素产生反应，即重量增加（通过增殖和水潴留）。该发育可通过同时给药具有抗雌激素作用的化合物以剂量依赖性的方式来抑制。

对于该测试，在测试开始时研究重量为35－45 g的雌性幼鼠。每个剂量测试5－6只动物。对于p.o.给药，将所述物质溶解在1份乙醇（E）中，然后加入9份花生油（EÖ）。为进行驯化，在开始处理前的一天，取走刚刚被母鼠丢弃的年青大鼠，并立即在笼子中供给食物。接着与0.5 μg苯甲酸雌二醇（EB）组合对这些动物进行治疗，每日一次，共3天。EB总是通过皮下（s.c.）给药，而测试物质在最后一次给药后24小时经口给药，对动物称重，杀死，然后取出子宫。由制得的子宫测定湿重（较低含量）。进行以下对照研究：对于阴性对照，每只动物每天添加0.2 ml 的E/EÖ混合物。对于阳性对照研究，每只动物每天给药0.5 μg的EB/0.1 ml。

对于每个组，在Dunnett检验（$p < 0.05$）中，从相对器官重量（mg/100 g体重）测定平均值和标准偏差（$X \pm SD$）以及相对于对照组（EB）的差异的显著性。用计算机程序确定相对于EB对照组的抑制作用（％）。通过协方差和回归分析计算测试物质的相对效力。

对所选化合物的测试结果复制在表2中。同时给药0.5 μg的EB/0.1 ml s.c.以及按照0.03 mg/kg体重－0.3 mg/kg体重范围的量经口分配具有

抗雌激素作用的化合物而进行子宫发育的测试结果也复制在那里。

从表 2 可以看出，当口服给药时添加约 0.3 mg/kg 的剂量，抗雌激素作用几乎是 100%。

与 17α一位未取代的相应化合物相比，根据本发明的化合物是同样有效的或者甚至更为有效。与 17α一位未取代的化合物相比，根据本发明的雌三烯还具有更好的是顺应性，因此是更优选的。更好的顺应性特别是归因于以下事实，即、大大地限制了代谢物的形成。

测定代谢稳定性：体外 17β-HSD 实验

17β-HSD2 介导强的松龙骨架之 17一位上的 OH 基团肠道酶促脱氢反应为酮基。

为此实验，使用以下材料：

磷酸钠缓冲液：100 mmol 的 Na_2HPO_4 x $2H_2O$ 和 100 mmol 的 NaH_2PO_4 x H_2O

以下测试物质的溶液：

11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇（化合物 1，作为通式 I 化合物的代表）以及

11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇（化合物 2）：15 μmol，在 MeOH 中（0.3 μmol 在测试药贴中）。

辅助因子溶液：将 2 ml 的葡萄糖-6-磷酸酯（160 mmol）/$MgCl_2$（80 mmol）混合物添加至 400 μl 的葡萄糖-6-磷酸酯脱氢酶溶液中，然后添加 15.6 mg 的 NADP 和 13.4 mg 的 NAD。

微粒体溶液：肠微粒体（InVitroTechnologies；蛋白含量：24 mg/ml；CYP450 含量：0.058 nmol/mg 蛋白）

在 37℃的水浴中融化（约 60 秒），然后用磷酸钠缓冲液稀释至浓度

为 5 mg/ml 蛋白。

在各种情况下，在相应的孔中引入 170 μl/孔的缓冲液和 5 μl/孔的测试物质溶液，由此对于每个测试时间点（0、10、20、30、45 和 60 分钟）测试两个值。

在各种情况下，向 0 分钟值中添加 250 μl 冰冷的 MeOH。接着向每个孔立即添加 25 μl 的微粒体溶液和 50 μl 的辅助因子溶液。0 分钟值的样品在约－20℃下储存 24 小时，其中不进行温育。其他样品在 37℃下分别温育 10、20、30、45 和 60 分钟，并在这些时间后通过分别添加 250 μl 冰冷的 MeOH 而停止脱氢反应。样品在－20℃下储存约 24 小时，直至进行每 LC/MS/MS 的测量，并在分析前于 3000 rpm 下离心，由此测量上清夜。

每个 LC/MS/MS 测量时的测试物质浓度以及所得的 17－酮产物示于图 2a－2f 中。

化合物 1 在肠微粒体中是代谢稳定的，但在肝微粒体则不是，这表明在这两个组织中发生了不同的 1 期反应。但是，17ßHSD 反应的推断产物，11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮（化合物 3），在这些组织中都没有出现。与此相反，不具有任何 17－甲基的化合物 2 却在肠微粒体中被分解，并由此产生相应的 17－酮。因此，化合物 1 具有高度的代谢稳定性可解释为 17ßHSD 反应完全被 17ß-甲基阻断。由此可以假设，17-OH 附近的烷基（如甲基）或者其他烯基或炔基（如乙炔基）足以令人惊奇地防止其被肠（不是肝脏）氧化为酮，这应具有更高口服生物利用度的结果。

另外，根据本发明的化合物的特征在于具有异常高的生物利用度，使得向患者给药本发明的化合物就可达到高的血清浓度。在已经提到的高顺应性方面，由此可以进行成功且可靠的治疗，这是因为用本发明的化合物可以设定活性化合物的血清浓度，使其与相应化合物的有效浓度有足够的差距。有效浓度是指活性成分的血清浓度必须至少可以在相应

的适应症中达到所希望的效果。

根据本发明的通式 I 的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯特别适合于制备药物。因此，本发明还涉及一种药物组合物，除至少一种通式 I 的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯（其中取代基 Hal、R^3、$R^{17'}$、$R^{17''}$、U、V、W、X、Y、Z 和 E 与上述定义相同）外，还包括至少一种药物相容性的载体。

根据本发明的药物制剂或组合物是用普通使用的固体或液体载体或稀释剂以及普通使用的制药和工艺辅剂根据所希望的给药剂型和合适的剂量按照本领域已知的方式制得的。优选的制剂包括适于口服、肠道或者非胃肠道给药的分配剂型，如 *i.p.*（腹膜内）、*i.v.*（静脉内）、*i.m.*（肌肉内）或经皮给药。此等分配剂型例如是片剂、薄膜片、包衣片、丸剂、胶囊剂、粉末、乳膏、软膏、洗液、液体如糖浆剂、凝胶、注射用液体如 *i.p.*、*i.v.*、*i.m.*或经皮注射等。另外，长效剂型如植入剂以及栓剂也是合适的。在此情况下，取决于它们的形式，单独的制剂逐渐地或者在短时间内一次性地向体内释放根据本发明的雌三烯。

对于口服给药，药物制剂可以是胶囊、丸剂、片剂、包衣片和液体或者其他已知的口服分配剂型。在此情况下，药物可配制成在短时间内释放活性成分并到达体内，或者是具有长效作用，使得能够实现长期持续地、缓慢地向身体提供活性成分。除至少一种雌三烯外，剂型单元可包含一种或者更多种药物相容性的载体，例如调节药物的流变学性质的物质、表面活性剂、增溶剂、微胶囊、微粒、造粒剂、稀释剂、粘合剂，如淀粉、糖、山梨醇和明胶，填料如硅酸和滑石，润滑剂、染料、香料和其他物质。

例如使活性成分与已知的辅剂如惰性稀释剂（如葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮）、崩解剂（如玉米淀粉或藻酸）、粘合剂（如淀粉或明胶）、润滑剂（如羧基聚亚甲基、羧甲基纤维素、乙酸苯二甲酸纤维素或聚乙酸乙烯酯），由此可得到相应的片剂。片剂可由多个层组成。

包衣片可相应地如下制备：用通常用于包衣片之包衣中的材料如聚乙烯吡咯烷酮或紫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖对类似于片剂制得的芯进行包衣。在此情况下，包衣片的壳也可由多个层组成，由此可使用在上述片剂中提到的辅剂。

包含活性成分的胶囊可例如如下制备：使活性成分与惰性载体如乳糖或山梨醇混合，然后包胶在明胶胶囊中。

根据本发明的雌三烯还可配制成用于口服给药的溶液剂型，其除活性雌三烯外还包含药物相容性的油和/或药物相容性的亲脂性表面活性剂和/或药物相容性的亲水性表面活性剂和/或药物相容性的水混溶的溶剂作为成分。

为使根据本发明的活性成分实现更高的生物利用度，本发明的化合物还可配制成环糊精包合物的形式。为此目的，化合物与 α-、β-或 γ-环糊精或其衍生物反应。

如果使用可局部施用的乳膏、软膏、洗液和液体制剂，则它们的组成必须使本发明的化合物能够以足够的量送至身体上。在这些分配剂型中，例如包含以下辅剂：调节药物的流变学性质的物质、表面活性剂、防腐剂、增溶剂、稀释剂、增加本发明之雌三烯的皮肤渗透性的物质、染料、香料和皮肤保护剂如调理剂和增湿剂。与本发明的化合物一起，在药物中也可包含其他活性成分 [*Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie*(Ullmann化工百科全书)，第4卷 (1953), pages 1-39; *J. Pharm. Sci.*, **52**, 918 ff. (1963); issued by Czetsch-Lindenwald, *Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete*（药物及相关领域的辅剂），*Pharm. Ind.*, **2**, 72 ff (1961); Dr. H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*（药物、化妆品及相关领域的辅剂词典），Cantor AG, Aulendorf/Württ., 1971]。

根据本发明的物质也可用于合适的溶液中，如生理盐水溶液、输注或注射溶液。对于非胃肠道给药，活性成分可溶解或悬浮在生理相容的

稀释剂中。作为稀释剂，特别优选的是油溶液，例如在芝麻油、蓖麻油和棉籽油中的溶液。为增加溶解度，可添加增溶剂如苯甲酸苄基酯或苄醇。

为配制注射制剂，可使用本发明化合物能够溶解或者乳化于其中的任何液体载体。这些液体经常还包含调节粘度的物质、表面活性剂、防腐剂、增溶剂、稀释剂和其他添加剂，以调节溶液的渗透压。其他活性成分也可与雌三烯一起给药。

根据本发明的雌三烯也可用长效注射制剂或者植入剂的形式例如通过皮下给药。此等制剂可配制成能够实现活性成分的延迟释放。为此目的，可使用已知的技术，例如溶解或者用膜运转的长效制剂。植入剂可包含诸如可生物降解的聚合物或者合成硅氧烷（如硅橡胶）作为惰性材料。雌三烯也可例如掺入到药贴中，用于经皮给药。

也可将根据本发明的物质掺入到透皮系统中，由此进行透皮给药。

为实现更高的透皮流量，以产生治疗有效的血液浓度，根据本发明的化合物也可掺入在类似于 WO 01/76608 中用于其他抗雌激素的透皮系统中。这些透皮系统的特征在于，渗透增强剂、特别是月桂酸和丙二醇的特殊比例为 2。

根据本发明的通式 I 物质的剂量是由住院医生确定的，并取决于例如所给药的物质、给药方法、待治疗的疾病以及这些疾病的严重程度。化合物的给药量可在宽的范围内波动，并且可覆盖任意的有效量。根据待治疗的病症以及给药类型，化合物的给药量可以是每天 0.1－25 mg/kg 体重，优选为 0.5－5 mg/kg 体重。在人中，这相当于 5－1250 mg 的日剂量。在人中的优选日剂量是 50－200 mg。这特别适用于肿瘤治疗。剂量可以单个剂量一次性给药，或者分为两个或者更多个日剂量。

如上所述，通式 I 的化合物代表了具有非常强的抗雌激素作用的化合物。

本发明的化合物适用于治疗雌激素依赖性疾病，例如乳腺癌（对他

莫昔芬产生耐药性的乳腺癌的二线疗法；替代他莫昔芬的乳腺癌辅助治疗）、子宫内膜癌、前列腺增生、不排卵性不育症和黑素瘤。

通式 I 的化合物也可用作如 EP 346 014 B1 所述的产物的组分，由此所述产物包含雌激素和纯的抗雌激素，及同时、顺序或者单独地用于绝经前或绝经后妇女的选择性雌激素治疗。通式 I 的化合物可以与抗孕激素（竞争性孕酮拮抗剂）一起用于治疗激素依赖性肿瘤（EP 310 542 A）。

可应用通式 I 化合物的其他适应症是雄性脱发、扩散性脱发、由于化疗导致的脱发以及多毛症（Hye-Sun Oh, and Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (93/1996) 12525-12530）。

另外，通式 I 的化合物可用于制备治疗子宫内膜异位的药物。

通式 I 的化合物还可用于制备用于雄性和雌性生育控制的药物（雄性生育控制：DE 195 10 862.0 A）。

根据本发明的雌三烯可类似于已知方法进行制备：

在图 1 中显示了反应路线，根据该反应路线可制备根据本发明的化合物。在该反应路线中，根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯用“17α-甲基-胺”和“17α-甲基-胺氧化物”表示。但是，在 7α－位具有“17α－甲基”的化合物具有不含胺基的侧链。在 17β－位携带羟基或烷氧基、在 17α－位携带烷基以及在 7α－侧链中具有胺基的化合物都被称为“17α－甲基胺”。按照相应的方式，被称为“17α-甲基-胺氧化物”的化合物是以前被称为“17α-甲基胺”化合物的根据本发明的胺 N-氧化物。

如果 $R^3 \neq H$，可以用其中 X 代表离去基团的试剂 R^3 进行醚化反应。

称为“17β-OH”的化合物也是在 17β－位具有羟基或烷氧基的雌三烯，但在 7α－位的侧链中既没有 17α－烷基也没有胺基。称为“17-酮”的化合物是在 17－位携带氧代基团但在 7α－位的侧链中不携带胺基的雌三烯。称为“17β-OH-胺”、“17-酮基-胺”、“17β-OH-胺氧化物”和“17-酮基-胺氧化物”的其他化合物具有相应的取代模式。

原则上，从 17-氧代化合物起始，可制备所有提到的化合物。17-氧

代化合物的制备例如描述在 WO 99/33855 A1 中。除该化合物之外在该文献中明确公开的具有相同取代模式的衍生物都可类似地制备。按照相同的方法，也可由 17β-羟基化合物或 17β-烷氧基化合物（“17β-OH”）起始制得根据本发明的雌三烯。这些衍生物的制备例如在 WO 99/33855 A1 中也有说明。按照相同的方式，在该文献中公开了在 7α－位的侧链中具有胺基的 17β-羟基化合物或 17β-烷氧基化合物以及 17-氧代化合物的制备。如果没有描述起始化合物的制备，则该起始化合物是已知的并可市售得到，或者该化合物可类似于已知方法进行合成。以下通过实施例描述了一些前体物、中间产物以及产物的制备。

在制备根据方面的物质时，例如可使用以下方法（在此方面例如参见：EP 0138 504 B1、WO 97/45441 A1、WO 98/07740 A1、WO 99/33855 A1）：

根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯可由相应的 17β-氧基-雌三烯（“17β-OH”）起始进行制备。这些起始物的合成例如也描述在 WO 97/45441 A1 和 WO 98/07740 A1 中。7α－位中的侧链可例如根据 WO 98/07740 A1 中描述的方法来构建。

接着，制得的在 7α－位的侧链中具有胺基的 17β-羟基化合物或 17β-烷氧基化合物通过氧化反应被氧化为相应的 17-氧代化合物（“17-酮基-胺”）。为此目的，可使用常规使用的氧化剂，例如铬(VI)化合物（Jones 氧化）、硝酸、二氧化锰、二氧化硒以及在吡啶中的 SO_3。酮类化合物也可通过以下方法制备：用铜、银、铬酸铜和氧化锌在高温下进行催化脱氢反应，或者用酮（例如环己酮）进行脱氢反应，或者通过 Oppenauer 氧化反应。如果侧链减少的基团包含例如 S 或 SO 基团，后者可在过度氧化后重新进行选择性的还原。

在另一个方法实施方案中，在 7α－侧链中没有胺基的 17β-氧基-雌三烯可直接被氧化为 17-氧代-雌三烯（“17-酮”），而且后者可按照已知的方式在 7α－侧链中进行胺化。

接着，可在 17α一位引入烷基。为此目的，可使用通常使用的亲核烷基化试剂，如 Grignard 试剂或烷基锂化合物。在该反应中，产生所希望的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯（“17α-甲基”，如果是由相应的在 7α一位的侧链中没有胺基的 17β-羟基-雌三烯[“17β-OH”]起始，或者“17α-甲基-胺”，如果由相应的在 17α一位的侧链中具有胺基的 7-羟基-雌三烯[“17β-OH-胺”]起始）。另外，作为中间产物得到的 17-氧代-雌三烯可首先按照已知的方式被烷基化，然后在 7α一侧链中进行胺化。

如果要制备胺 N-氧化物化合物（“17β-OH-胺氧化物”或“17-酮基-胺氧化物”或“17α-甲基-胺氧化物”），则可例如用过氧化氢氧化相应的在 7α一侧链中具有胺基的雌三烯（“17β-OH-胺”或“17-酮基-胺”或“17α-甲基-胺”）。在该反应中，17β一位的仲 OH 基团不被氧化。

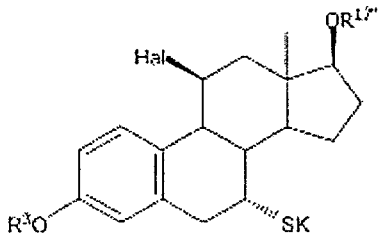
在制备根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯的另一个实施方案中，以前替代的在 7α一位的侧链中具有胺基的 17β-羟基-雌三烯（“17β-OH-胺”）也可用作起始物。

该物质首先反应形成相应的胺 N-氧化物化合物（“17β-OH-胺氧化物”），如上所述，可使用常规使用的氧化剂如过氧化氢。

所形成的胺 N-氧化物化合物（“17β-OH-胺氧化物”）可被氧化为相应的酮（“17-酮基-胺氧化物”），在此可使用与如上所述相同的氧化剂。在此情况下，制得在 7α-侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17-氧代化合物。

为制备根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯，酮基根据上述说明与合适的亲核烷基化剂反应。在此情况下，制得在 7α一侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯（“17α-甲基-胺氧化物”）。

为制备根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯，例如也可形成以下通式 II 的中间产物，其也是本发明的主题：



II

其中：

Hal 代表 F 或 Cl，该基团连接在雌三烯骨架的 11β－位上；

R^3 代表氢、C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 烷酰基，或者与 O 原子形成环 C_3－C_7 醚，

$R^{17'}$ 代表氢、C_1－C_4 烷基和 C_1－C_4 烷酰基，其中在 17β－位上的 $R^{17'}$ 连接在雌三烯骨架上；

SK 代表–U-V-W-X-Y-Z-E，其中该基团通过 U 连接在雌三烯骨架的 7α－位上，而且 U、V、X、Y、Z 和 E 与以上所述定义相同，而 W 代表 $N^+(O^-)(R^6)$-或者代表亚吡咯烷基 N-氧化物环，其中亚吡咯烷基 N-氧化物环包括 X 基团中的至少一个 C 原子，R^6 与以上定义相同。

在雌三烯骨架的 1、2、4、6－9 和 11－16 位上优选连接氢原子。但原则上，雌三烯骨架还可例如通过一个烃桥如 15β,16β-亚甲基进行改性。

特别优选的在 7α－侧链中具有胺 N-氧化物基团的通式 II 的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯是以下化合物：

X1) 11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

X2) 11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(2,3,4,5,6-五氟苯基)硫基]丙基}-氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

X3) 11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)硫基]-丙基}氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

X4) 11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚硫酰基]-丙基}氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

X5) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

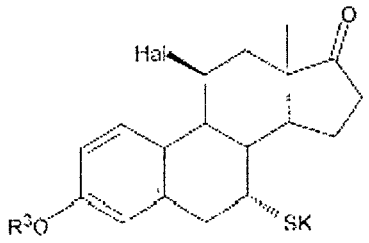
X6) (S)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

X7) (R)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

X8) 11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物.

化合物的物理性质示于表 3 中。

另外，在制备根据本发明的 17α-烷基-17β-氧基-雌三烯时作为中间产物形成的在 7α-侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17-氧代-雌三烯也是本发明的主题。这些化合物具有通式 III：



III

其中：

Hal 代表 F 或 Cl，该基团连接在雌三烯骨架的 11β－位上；

R^3 代表氢、C_1－C_4 烷基、C_1－C_4 烷酰基，或者与 O 原子形成环 C_3－C_7 醚，

SK＝–U-V-W-X-Y-Z-E，其中该基团通过 U 连接在雌三烯骨架的 7α－位上，而且 U、V、X、Y、Z 和 E 与以上所述定义相同，而 W 代表 $N^+(O^-)(R^6)$-或者代表亚吡咯烷基 N-氧化物环，其中亚吡咯烷基 N-氧

化物环包括 X 基团中的至少一个 C 原子，R^6 与以上定义相同。

另外，在雌三烯骨架的 1、2、4、6－9 和 11－16 位上优选连接氢。原则上，雌三烯骨架还可例如通过一个烃桥如 15β,16β-亚甲基进行改性。

特别优选的在 7α-侧链中具有胺 N-氧化物基团的通式 III 的 17-氧代-雌三烯是以下化合物：

Y1 11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚硫酰基]丙基}-氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物

Y2 11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)硫基]丙基}-氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物

Y3 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物.

这些化合物的物理性质示于表 4 中。

通式 II 的化合物和通式 III 的化合物也是具有抗雌激素作用的化合物。因此，它们原则上可以用于上述通式 I 化合物所适用的适应症类型。

以下将更为详细地描述制备根据本发明的化合物的方法步骤。

方法实施例 1.1

（由侧链中具有胺基的 17β-羟基-雌三烯起始通过相应的 17-氧代雌三烯制备在侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17-氧代-雌三烯）

a) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮（该化合物(No. Z14)的旋转角 α_D 示于表 5 中）

在 10℃下将 1.5 ml 的乙基二异丙基胺滴加至 1.23 g 的吡啶三氧化硫复合物在 10 ml 无水二甲基亚砜中的溶液内。接着添加 1.72 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇（化合物 Z9）以及另外 10 ml 的无水二甲基亚砜，并在室温

下搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠溶液、水和氯化钠溶液洗涤，在硫酸钠上干燥，真空蒸发至干，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱纯制。得到 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮, $[\alpha]_D$ = +58.2°，在氯仿中。

b) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物

使 0.5 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮在 11 ml 甲醇和 11 ml 氯仿中的溶液与 3.5 ml 的 30%过氧化氢溶液混合，并在室温下搅拌 5 天。接着与硫代硫酸钠混合，添加至水中，用二氯甲烷萃取三次，洗涤至中性，在硫酸钠上干燥，真空蒸发至干，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱纯制。得到 401 mg 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物固体，其熔点为 84—86℃；$[\alpha]_D$ = +53.6°，在氯仿中。

c) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}17β-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17-二醇 N-氧化物

2.3 g 氯化铈(III)在 23 ml 四氢呋喃中的悬浮液在 0℃下与 3.19 ml 的 3 M 甲基溴化镁乙醚溶液混合，然后搅拌 30 分钟。向其中滴加 250 mg 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物在 5 ml 四氢呋喃中的溶液，在室温下搅拌 24 小时，然后在 0℃下与 10 ml 的氯化铵溶液混合，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，用硫酸钠干燥，真空蒸发浓缩，用 5 ml 的甲醇和 5 ml 的氯仿溶解，与 2 ml 的 30%过氧化氢溶液混合，在室温下混合并搅拌 5 天。接着与混合硫代硫酸钠，添加至水中，用二氯甲烷萃取三次，洗涤至中性，在硫酸钠上干燥，真空蒸发至干，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲

醇进行色谱纯制。得到 165 mg 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，其熔点为 122℃。

方法实施例 1.2:

（由侧链中具有胺基的 17β-羟基-雌三烯起始通过相应的在侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17β-羟基-雌三烯制备在侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17-氧代-雌三烯）:

a) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)-氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17-二醇 N-氧化物

使 50 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇在 500 ml 甲醇和 500 ml 氯仿中的溶液与 7.3 g 的碳酸氢钠以及 45 ml 的 30%过氧化氢溶液混合，并在室温下搅拌 3 天。接着与硫代硫酸钠混合，添加至水中，用二氯甲烷萃取三次，洗涤至中性，在硫酸钠上干燥，真空蒸发至干，然后用乙醚进行吸附沉淀。得到 48.3 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，其熔点为 131.7℃。

b) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)-氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物

在 10℃下将 1.5 ml 的乙基二异丙基胺滴加至 1.23 g 吡啶三氧化硫复合物在 10 ml 无水二甲基亚砜中的溶液内。添加 1.62 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物以及另外 10 ml 的无水二甲基亚砜，并在室温下搅拌 30 分钟。接着用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠溶液、水和氯化钠溶液洗涤，在硫酸钠上干燥，真空蒸发至干，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱纯制。得到 1.32 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-

九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物固体，其熔点为 84-86℃；$[\alpha]_D$ = +53.6°，在氯仿中。

方法实施例 2.1:

（由侧链中具有胺基的 17-氧代-雌三烯起始通过相应的在侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17-氧代-雌三烯制备侧链中具有胺 N-氧化物基团的 17α-甲基-雌三烯）：

a) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇（该化合物(No. 7)的物理性质示于表 1 中）

在 0℃下使 230 g 的氯化铈(III)在 2.3 l 四氢呋喃中的悬浮液与 320 ml 的 3 M 甲基溴化镁乙醚溶液混合，并搅拌 30 分钟。向其中滴加 25 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮（该化合物(No. Z14)的旋转角 α_D 示于表 5 中）在 250 ml 四氢呋喃中的溶液，然后在室温下搅拌 24 小时，在 0℃下与氯化铵溶液混合，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，用硫酸钠干燥，真空蒸发浓缩，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱纯制。得到 19.1 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇，其熔点为 82-85°C，以及$[\alpha]_D$ = +21.8°（在氯仿中）。

b) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)-氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物

使 18 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇在 180 ml 氯仿和 180 ml 甲醇中的溶液与 2.57 g 的碳酸氢钠和 16.2 ml 的 30%过氧化氢溶液混合，然后在室温下搅拌 48 小时。接着用二氯甲烷稀释，用水和硫代硫酸钠溶液洗涤，在硫酸钠上干燥，真空蒸发至干，然后用乙醚进行吸收沉淀。得

到 18.4 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物，其熔点为 122℃。

方法实施例 2.2:

（由 17-氧代-雌三烯起始通过 17α-甲基-雌三烯制备在侧链中具有胺基的 17α-甲基-雌三烯）：

a) 7α-(5-溴戊基)-11β-氟-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇

在 0℃下使 46.8 g 的氯化铈(III)在 0.47 l 四氢呋喃中的悬浮液与 63.8 ml 的 3 M 甲基溴化镁乙醚溶液混合，然后搅拌 1 小时。向其中滴加 25 g 的 7α-(5-溴戊基)-11β-氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮在 200 ml 四氢呋喃中的溶液，然后在室温下搅拌 28 小时，在 0℃下与氯化铵溶液混合，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，用硫酸钠干燥，真空蒸发浓缩，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱纯制。得到 15.1 g 的 7α-(5-溴戊基)-11β-氟-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇，其熔点为 48.6℃。

b) 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇（该化合物(No. 7)的物理性质示于表 1 中）

使 18 g 的 7α-(5-溴戊基)-11β-氟-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇在 180 ml 二甲基甲酰胺中的溶液与 15.9 g 的(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)-甲基胺和 5 g 的碳酸钠混合，然后在 80℃水浴中搅拌 8.5 小时。添加至水中，用乙酸乙酯萃取，用水及饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸钠上干燥，真空蒸发浓缩，然后在硅胶上用二氯甲烷/甲醇进行色谱纯制。得到 22.9 g 的 11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇，其熔点为 82－85℃，以及$[\alpha]_D$ = +21.8°（在氯仿中）。

可类似地制得根据本发明的其他化合物。为此目的，在表 5 中列出了其他的中间产物。另外，也部分示出了这些化合物的物理性质。

表 1:

		熔点 [°C]	旋转角 α_D [1])
1	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	152-154	
2	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	137.7	+31°
3	(RS)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	122	+29.6°
4	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	148.5	+25.3°
5	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	118-120	+26°
6	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	68-71	+32°
7	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	82-85	+21.8
8	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	138	+29.8°
9	17α-乙炔基-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	128-130	+13.1°
10	17α-乙炔基-11β-氟-3-(2-四氢吡喃基氧基)-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇		+18.1°
11	11β-氟-3-(2-四氢吡喃基氧基)-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇		+26.9°
12	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-三氟甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		+24.6°
13	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,8-七氟辛基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	96.3	+38.8°
14	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	137	+24.6°
15	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十一氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	112.6	+21.3°
16	11β-氟-7α-{5-[甲基(5,5,6,6,7,7,8,8,8-九氟辛基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
17	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,11,11,11-七氟十一烷基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
18	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	88-90	+32.5°

[1]) $[\alpha]_D$，在氯仿中

表 2:

		抗向子宫性作用			
		s.c.	%抑制	p.o.	%抑制
3	(RS)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物			0.3	76
7	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	0.03	59		
8	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇			0.3	94

表 3:

		熔点 [°C]	旋转角 α_D [1])
X1	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	158-160	+ 33.6°
X2	11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(2,3,4,5,6-五氟苯基)硫基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物		
X3	11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)硫基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	114-116	
X4	11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚硫酰基]丙基}-氨基)戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	103-105	
X5	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	147-150	+30.2°
X6	(S)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	128.5	+32.5°
X7	(R)-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}-17α-甲基雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	144.0	+31.3°
X8	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇 N-氧化物	99-101	+28.5°

[1]) $[\alpha]_D$，在氯仿中

表 4:

		熔点 [°C]	旋转角 α_D [1])
Y1	11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)亚硫酰基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物		+45.6°
Y2	11β-氟-7α-[5-(甲基{3-[(4,4,5,5,5-五氟戊基)硫基]丙基}氨基)-戊基]雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物		+52.8°
Y3	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮 N-氧化物	84-86	+53.6°

[1]) $[\alpha]_D$，在氯仿中

表 5:

		熔点 [°C]	旋转角 α_D [1])
Z1	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z2	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,9-五氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		
Z3	11β-氟-7α-{5-[甲基(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-十三氟辛基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		
Z4	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		+48.4°
Z5	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,10-五氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z6	11β-氟-7α-{5-[甲基(3,3,4,4,5,5,6,6,6-九氟己基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z7	11β-氟-7α-{5-[甲基(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-十三氟壬基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z8	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,8-五氟辛基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z9	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z10	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-十三氟十二烷基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z11	11β-氟-7α-{5-[甲基(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-十七氟十一烷基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		

		熔点 [°C]	旋转角 α_D [1])
Z12	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,14-十七氟十四烷基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z13	11β-氟-7α-{5-[甲基(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十三氟癸基)氨基]戊基}-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z14	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		+58.2°
Z15	11β-氟-3-甲氧基-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇		+39.2°
Z16	11β-氟-3-甲氧基-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮		+55.9°
Z17	17β-乙酰基氧基-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇		+21.0°
Z18	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-(2-四氢吡喃基氧基)-17-酮		+66.1°
Z19	3-*tert*-丁酰基氧基-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)-氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇		+31.2°
Z20	3-乙酰基氧基-11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,10,10,10-九氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇		+33°

		熔点 [°C]	旋转角 α_D [1])
Z21	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,9,9,9-九氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z22	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,11,11,11-九氟十一烷基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z23	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	125.0	
Z24	11β-氟-7α-{5-[甲基(7,7,8,8,9,9,9-七氟壬基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		+70.2°
Z25	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,8-七氟辛基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		+71.6°
Z26	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,8-七氟辛基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	112.8	+42.6°
Z27	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		+56.2°
Z28	11β-氟-7α-{5-[甲基(8,8,9,9,10,10,10-七氟癸基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	104	+34.9°
Z29	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十一氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		+64.6°
Z30	11β-氟-7α-{5-[甲基(6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十一氟癸基)氨基]-戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇	94-96	+36.8°
Z31	11β-氟-7α-{5-[甲基(5,5,6,6,7,7,8,8,8-九氟辛基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		
Z32	11β-氟-7α-{5-[甲基(5,5,6,6,7,7,8,8,8-九氟辛基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		
Z33	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,11,11,11-七氟十一烷基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17-酮		
Z34	11β-氟-7α-{5-[甲基(9,9,10,10,11,11,11-七氟十一烷基)氨基]戊基}雌-1,3,5(10)-三烯-3,17β-二醇		

[1]) [α_D]，在氯仿中

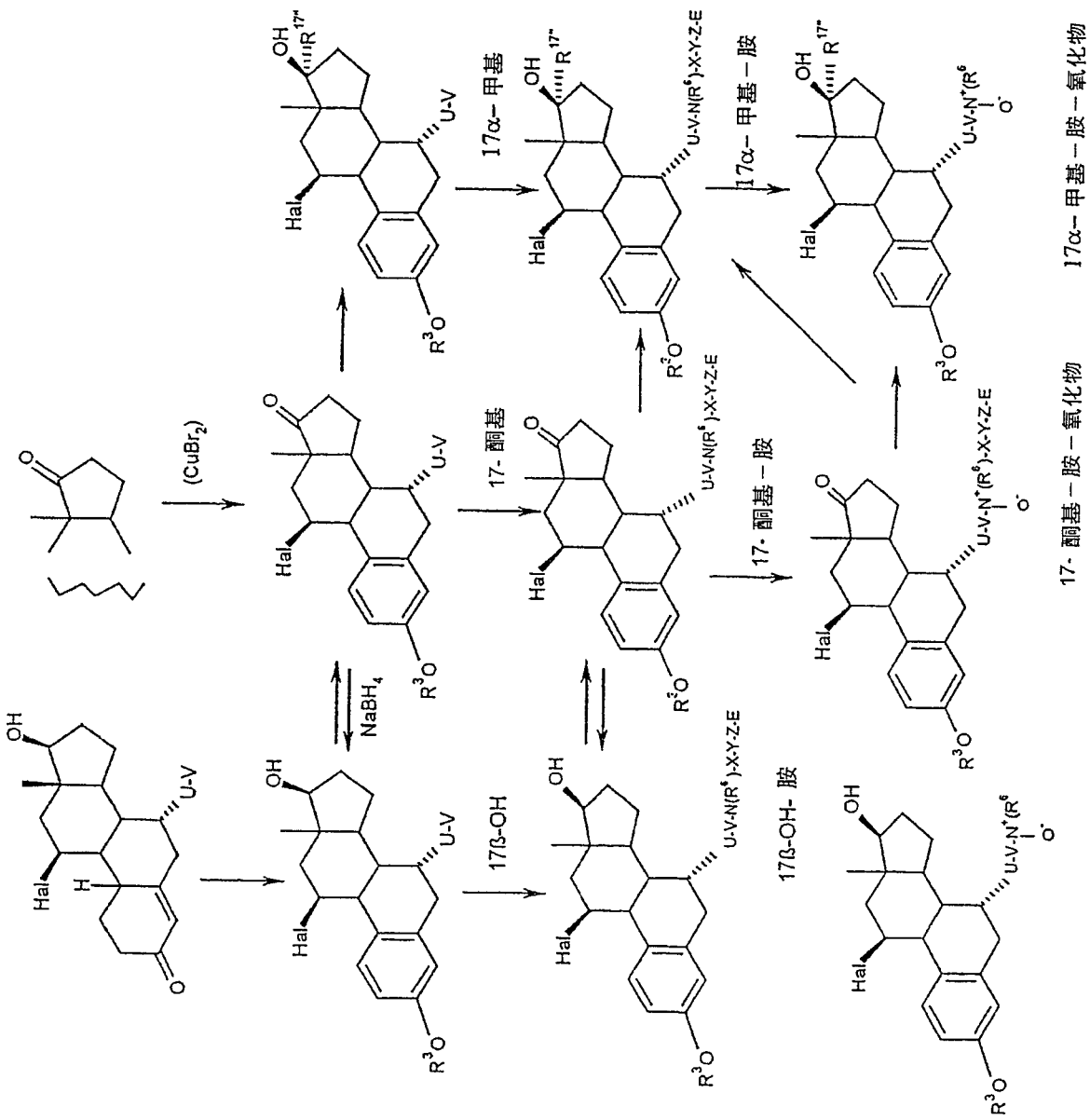

(CuBr2)
NaBH4
17β-OH
17- 酮基
17α- 甲基
17- 酮基 – 胺
17β-OH- 胺
17β-OH- 胺 – 氧化物
17- 酮基 – 胺 – 氧化物
17α- 甲基 – 胺 – 氧化物

图1

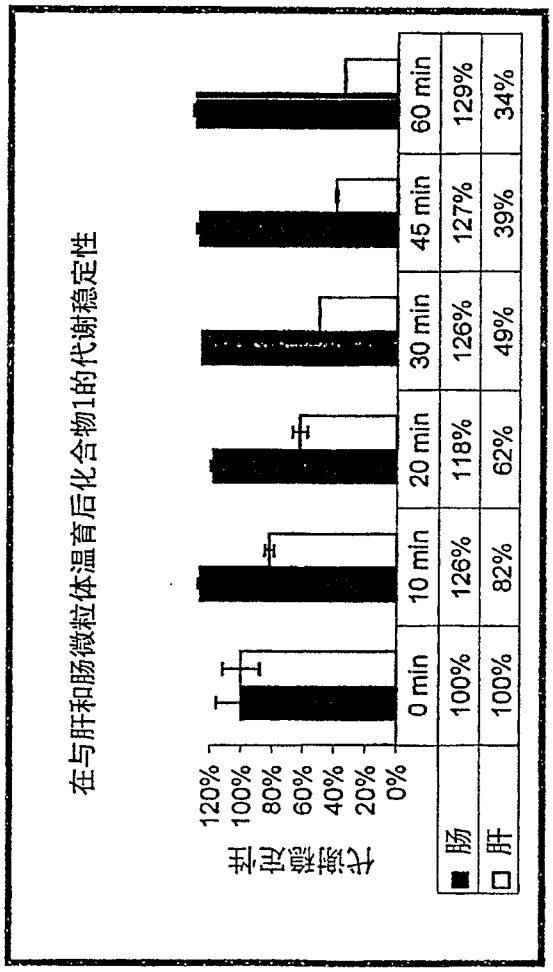

在与肝和肠微粒体温育后化合物1的代谢稳定性
代谢稳定性
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0 min
10 min
20 min
30 min
45 min
60 min
肠
100%
126%
118%
126%
127%
129%
肝
100%
82%
62%
49%
39%
34%

图2a

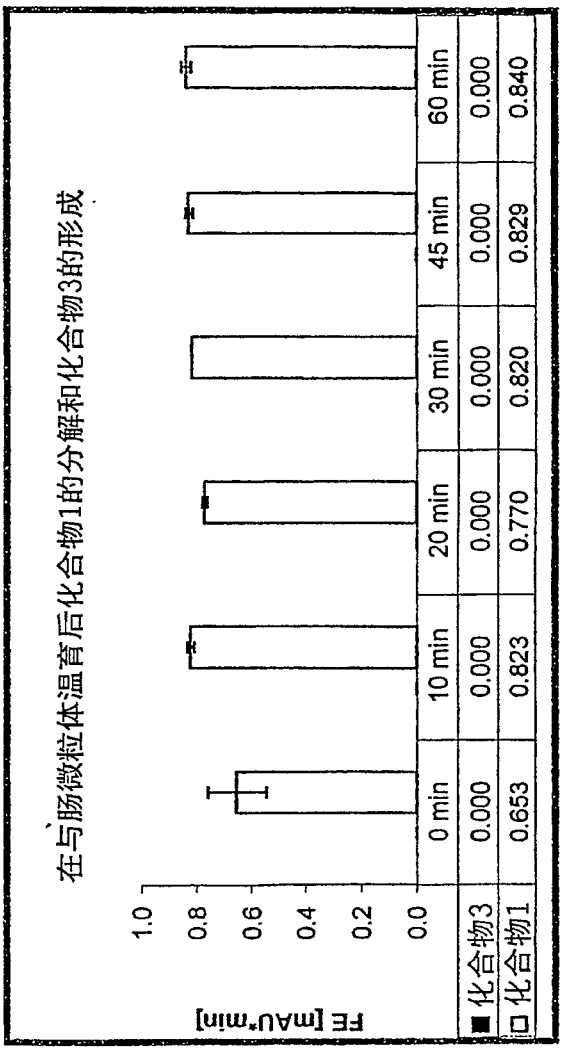

在与肠微粒体温育后化合物1的分解和化合物3的形成
FE [mAU*min]
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 min
10 min
20 min
30 min
45 min
60 min
■ 化合物3 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
□ 化合物1 0.653 0.823 0.770 0.820 0.829 0.840

图2b

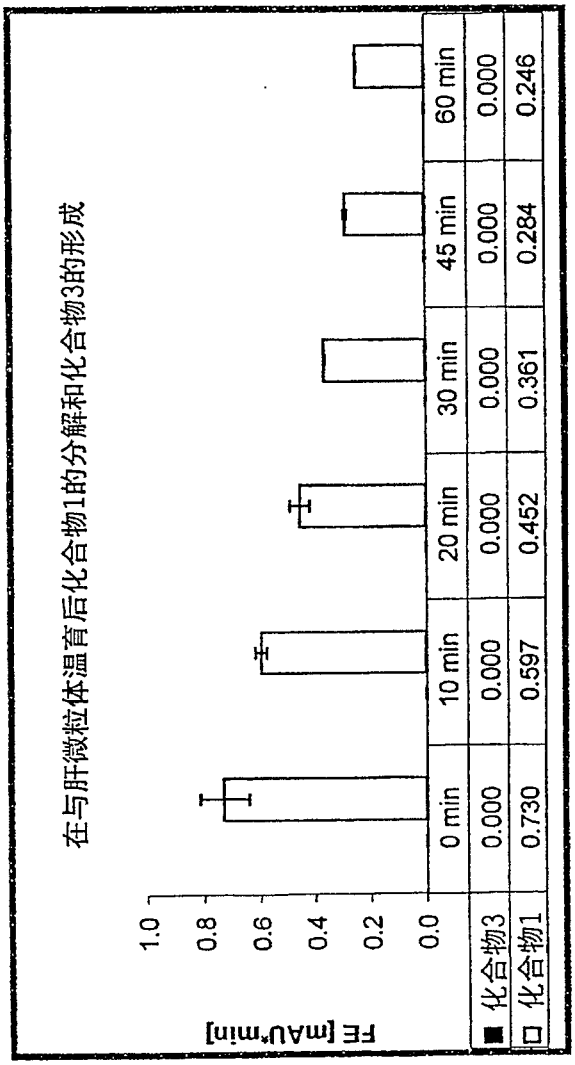

在与肝微粒体温育后化合物1的分解和化合物3的形成
FE [mAU*min]
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 min
10 min
20 min
30 min
45 min
60 min
化合物3 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
化合物1 0.730 0.597 0.452 0.361 0.284 0.246

图2C

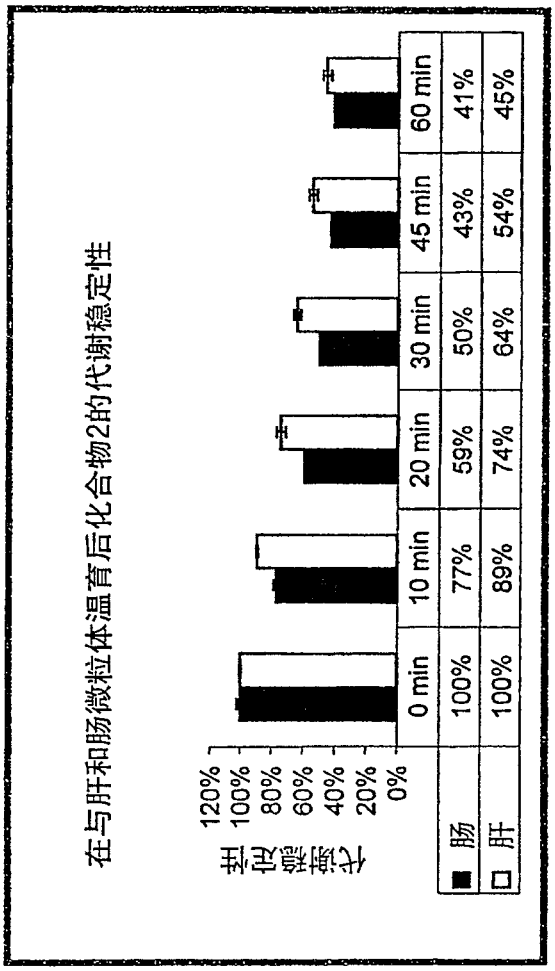

在与肝和肠微粒体温育后化合物2的代谢稳定性
代谢稳定性
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0 min
10 min
20 min
30 min
45 min
60 min
肠 100% 77% 59% 50% 43% 41%
肝 100% 89% 74% 64% 54% 45%

图2d

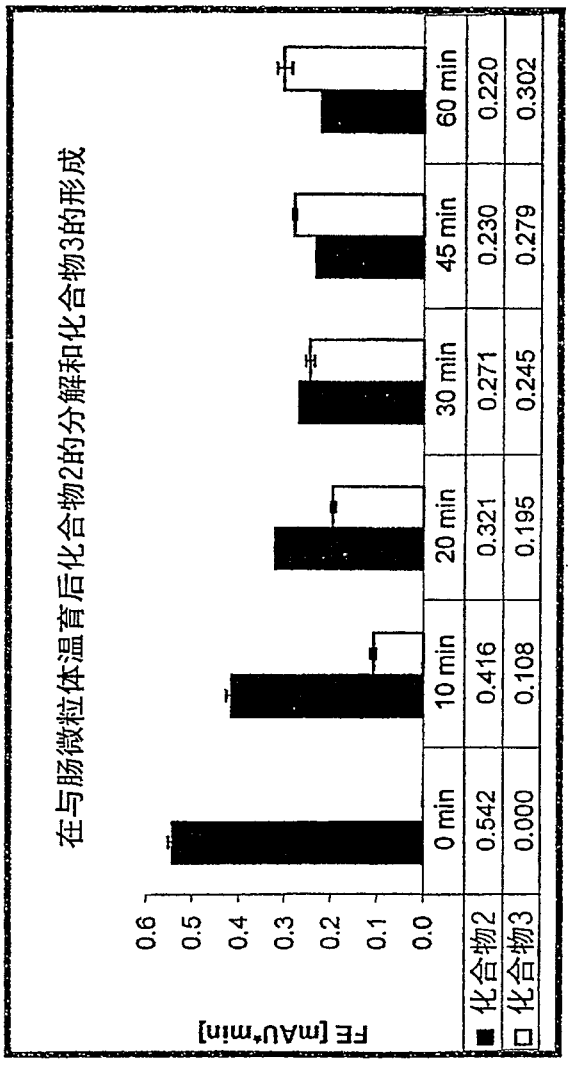

在与肠微粒体温育后化合物2的分解和化合物3的形成
FE [mAU*min]
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0 min
10 min
20 min
30 min
45 min
60 min
■ 化合物2
0.542
0.416
0.321
0.271
0.230
0.220
□ 化合物3
0.000
0.108
0.195
0.245
0.279
0.302

图2e

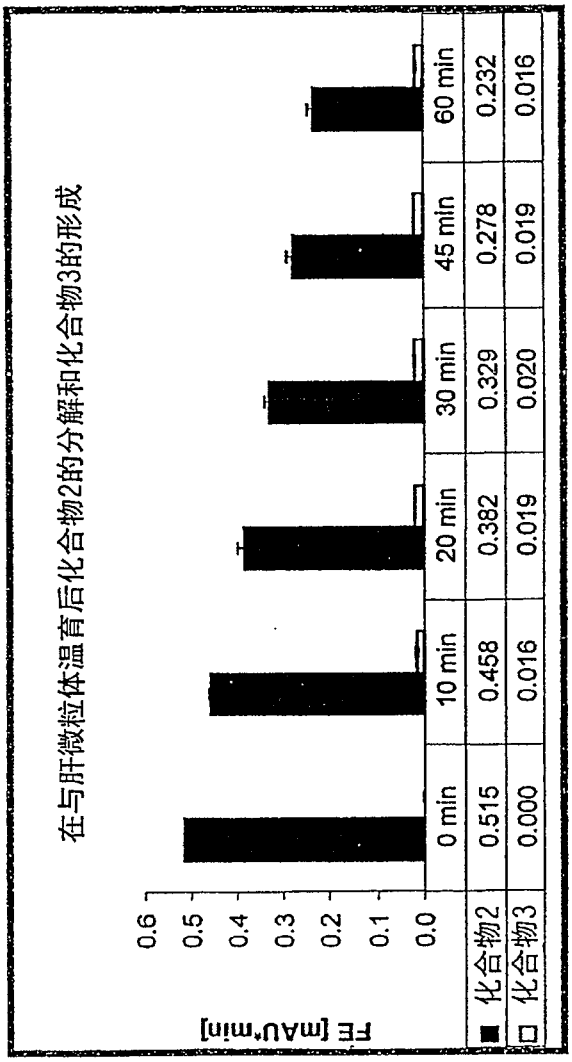

在与肝微粒体温育后化合物2的分解和化合物3的形成
FE [mAU*min]
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0 min
10 min
20 min
30 min
45 min
60 min
化合物2 0.515 0.458 0.382 0.329 0.278 0.232
化合物3 0.000 0.016 0.019 0.020 0.019 0.016

图2f