

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-539016

(P2005-539016A)

(43) 公表日 平成17年12月22日(2005.12.22)

(51) Int.Cl.⁷

C07J 1/00
A61K 31/565
A61K 31/567
A61P 15/00
A61P 15/12

F I

C O 7 J 1/00 C S P
 A 6 1 K 31/565
 A 6 1 K 31/567
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 15/12

テーマコード (参考)

4 C O 8 6
 4 C O 9 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-526857 (P2004-526857)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月1日 (2003.8.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年4月1日 (2005.4.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/008572
 (87) 国際公開番号 W02004/014935
 (87) 国際公開日 平成16年2月19日 (2004.2.19)
 (31) 優先権主張番号 102 36 405.2
 (32) 優先日 平成14年8月2日 (2002.8.2)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 60/400,065
 (32) 優先日 平成14年8月2日 (2002.8.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 300049958
 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

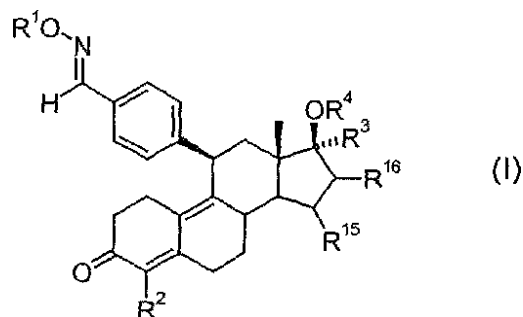
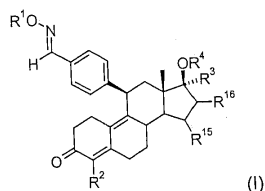
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 女性用受胎調節及びホルモン置換療法のための高められた抗ゴナドトロピン活性を有するプロゲステロン受容体モジュレーター

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) の新規化合物、その生成及びそれらの化合物を含む医薬製剤に関する。本発明の化合物は好ましくは、女性用受胎能試験及びホルモン置換療法に使用される。

【化 1】

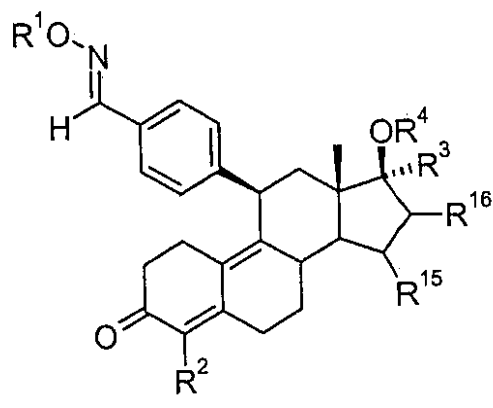


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 I :

【化 1】



10

20

【式中、 R^1 は、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルカノイル基又は6～10個の炭素原子を有する任意に置換されていてもよいベンゾイル基、又は基 $CONHR^5$ であり、ここで R^5 は水素原子、各場合に1～10個の炭素原子を有するアルキル又はアシル基、又は各場合に6～10個の炭素原子を有するアルキルアリール又はアラルキル基であり；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子又は CF_3 基であり；

R^3 は、水素原子又は基 CH_2X であり、ここで X は水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、又は X は基 $(CH_2)_nCH_2Y$ を表し、ここで n は0又は1であり、そして Y はハロゲン原子を表し、ここで、 R^2 がハロゲン原子である場合、 R^3 はさらに、基 $C_nF_mH_o$ ($n=1, 2, 3, 4$ 又は 5 , $m>1$ 及び $m+o=n+1$)を意味し；

30

R^4 は、水素原子、各場合に1～10個の炭素原子を有するアルキル又はアルカノイル基、又は6～10個の炭素原子を有するベンゾイル基、又は基 $-CONHR^5$ （ここで、 R^5 は上記意味を有する）を意味し；

R^{15} 及び R^{16} は、水素原子又は一緒になって二重結合を表す]

で表される化合物（但し、4-[17-クロロメチル-17-ヒドロキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-オキシム及び4-[17-クロロメチル-17-メトキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-オキシムを除く）。

【請求項 2】

R^2 が塩素又は臭素原子である請求項1記載の一般式Iの化合物。

40

【請求項 3】

R^3 が、水素原子又は基 CH_2X であり、ここで X は水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は枝分かれ鎖の飽和又は不飽和のアルキル基、基 $(CH_2)_nCH_2Y$ であり、ここで、 n は0又は1であり、 Y はハロゲン原子であり得、そして X 及び/ Y が弗素、塩素又は臭素であり得る、請求項1記載の一般式Iの化合物。

【請求項 4】

R^4 が、水素原子、又は1～4個の炭素原子を有するアルキル基である請求項1記載の一般式Iの化合物。

【請求項 5】

R^1 が水素原子を意味し、 R^2 が水素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、そして R^3 が水素

50

原子、メチル基又は $\text{CH}_2\text{-X}$ 基であり得、ここでXは弗素、塩素もしくは臭素原子、又はヒドロキシ基を表す請求項1記載の一般式Iの化合物。

【請求項6】

- 4 - [4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - トリフルオロメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 10
- 4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - アセトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - 0 - アセチルオキシム ;
- 4 - [17 - ベンゾイルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 20
- 4 - [17 - (N - エチルアミノ)カルボニルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [N - (エチルアミノ)カルボニル]オキシム ;
- 4 - [17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [N - (エチルアミノ)カルボニル]オキシム ;
- 4 - [17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - ブロモ - 17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 30
- 4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 , 15 - トリエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 , 15 - トリエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - クロロ - 17 - ヒドロキシ - 17 - トリフルオロメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - クロロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 40
- 4 - [17 - フルオロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - ブロモ - 17 - フルオロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - ブロモ - 17 - クロロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - ブロモ - 17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;
- 4 - [4' - クロロ - 17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 50

ル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - クロロ - 17 - クロロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - エトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - イソプロピルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ベンジルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 10

4 - [4' - クロロ - 17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ)カルボニル]オキシム ;

4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル]オキシムである一般式Iの化合物。

【請求項7】

少なくとも1つの請求項1記載の一般式Iの化合物、及び医薬的に適合できるビークルを含む医薬組成物。 20

【請求項8】

女性用受胎調節のための医薬剤の生成のためへの請求項1～6のいずれか1項記載の一般式Iの化合物の使用。

【請求項9】

機能不全性出血を処理するための医薬剤の生成のためへの請求項1～6のいずれか1項記載の一般式Iの化合物の使用。

【請求項10】

月経困難症を処理するための医薬剤の生成のためへの請求項1～6のいずれか1項記載の一般式Iの化合物の使用。 30

【請求項11】

無月経を誘発するための医薬剤の生成のためへの請求項1～6のいずれか1項記載の一般式Iの化合物の使用。

【請求項12】

閉経後女性におけるホルモン障害を処理するための医薬剤の生成のためへの請求項1～6のいずれか1項記載の一般式Iの化合物の使用。

【請求項13】

子宮内膜症及び子宮筋腫を処理するための医薬剤の生成のためへの請求項1～6のいずれか1項記載の一般式Iの化合物（但し、4 - [17 - クロロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム及び4 - [17 - クロロメチル - 17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシムを除く）の使用。 40

【請求項14】

少なくとも1つの低用量の天然又は合成エストロゲン又はそのプロドラッグと共に組み合わせられる請求項8～10のいずれか1項記載の使用。

【請求項15】

前記エストロゲンが3 - スルファメートとして使用される請求項11記載の使用。

【請求項16】

前記エストロゲン - 3 - スルファメートが、17 - ヒドロキシ - エストラ - 1 , 3 , 5 (10) - トリエン - 3 - イル - スルファメートである請求項12記載の使用。 50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、婦人科障害を処理するために、特にホルモン性女性避妊のために、又はホルモン置換療法 (hormone replacement therapy : HRT) に使用され得る選択的プロゲステロン受容体モジュレーター (SPRM) に関する。

プロゲステロンは、月経周期の間及び妊婦において卵巣又は胎盤から多量に分泌されるエストロゲンとの相互作用により、プロゲステロンは、月経周期において子宮粘膜の周期的変化を生成する。妊婦において、プロゲステロンは、子宮筋層の弛緩を調節し、そして脱落膜組織の機能を保護する。

10

排卵の後、高められたプロゲステロンレベルの影響下で、子宮の粘膜は、胚 (胚盤胞) の着床を可能にする状態に転換される。

【0002】

微細なことにおいて、プロゲステロンは、排卵過程の調節に関与する。プロゲステロンは、エストロゲンと共に抗排卵性を有することが知られている。これは、卵胞の成熟及びその排卵のための必要条件である、下垂体ゴナドトロピン分泌の阻害に起因する。対照的に、成熟卵胞の比較的低いプロゲステロン分泌が排卵の調節及び誘発のための活性的な役割を演じることは明白である。これに関しては、下垂体機構 (ゴナドトロピン分泌に対するプロゲステロンの時間制限された、いわゆる正のフィードバック) が有意な役割を演じる (D. Loutradie, Human Reproduction 6, 1991, 1238-1240)。

20

【0003】

さらに、プロゲステロンが子宮内膜に対して決定的な影響を発揮することは知られている。子宮内膜増殖は、子宮組織におけるエストロゲン介在性有糸分裂の抑制により阻害される (K. Chwalisz, R. M. Brenner, U. Fuhrmann, H. Hess-Stumpp, W. Eiger, Steroids 65, 2000, 741-751)。

ホルモン避妊は、欠乏内因性ホルモンの置換に関連する抗排卵方法から成る組合せとして見なされ得る。従来のホルモン避妊は、28日周期において誘発される出血によるゲスタゲン及びエストロゲンから成る組合せによる女性の自然月経の刺激から成る。その有効性は別として、この方法は、癌の危険性、特に卵巣又は子宮内膜癌の低下に見出され得る他の利点、又は心血管系に対する正の影響により区別される。

30

【0004】

従来のホルモン避妊の欠点は、規則的出血挙動性のために必須である、比較的高い用量のエストロゲン (すなわち、エチニルエストラジオール、EE) の投与に関連する。エストロゲン、特にエチニルエストラジオールは、一定の肝機能、例えば輸送タンパク質CBG, SHBG, TBG、アンギオテンシノゲンの合成、及びさらに、血液凝固の生理学において役割を演じる種々の機能、並びにリポタンパク質 (HDL, LDL) に対して有意に影響を及ぼす。

【0005】

肝臓におけるEEの強いエストロゲン作用、及び妊婦の間の天然エストロゲンの作用は、高められた血栓塞栓危険性をもたらす。また、特に血栓塞栓合併症を認識するための病理生理学的基礎がなければ、これに関して、肝エストロゲン作用は決定的な役割を有することが仮定され得る。

40

メソプロゲステンとも称する選択的プロゲステロン受容体モジュレーターは、インビボでプロゲステロン受容体に対してアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用の両者を示す、新規種類のプロゲステロン受容体 (PR) - リガンドである。

【0006】

これは、純粋なPR - アゴニスト及び純粋なPR - アンタゴニストの両者において存在する抗排卵効果の中和をもたらす (Slayden, OD, Chwalisz K and Brenner RM Reversible suppression of menstruation with progesterone antagonists in rhesus macaques. Hum Reprod 16 : 1562-1574, . 2001, Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone an

50

tagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. Steroids 65,713-723 (2000))。排卵に対する不十分な又は信頼できない阻害効果は、対応するメソプロゲステンの抗受精効果に対する問題を引き起こす。

【 0 0 0 7 】

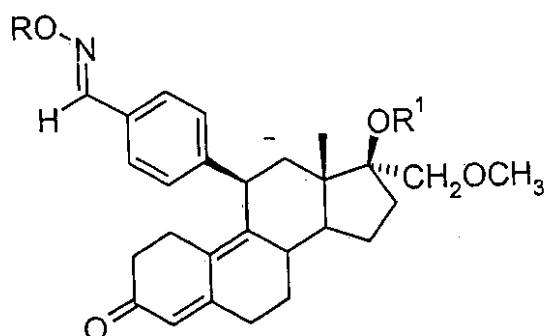
メソプロゲステンのもう 1 つの特徴は、抗ゲスタゲンとしてほとんど独占的に作用する化合物 RU38468 に比較して、流産を誘発する化合物の低められた又は不十分な能力である。

R が水素原子又はアルキル基であり、そして R¹ が水素原子；アルキル基又はアリール基、又は任意に置換されたアシル官能基であり得る、下記に示される構造の化合物が、イソプロゲステンとして知られている：

10

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】



20

【 0 0 0 9 】

W001/44267号は、その芳香族側鎖にフルオロアルキル基を有する新規 11 - フェニルエストラジエン誘導体及びその生成を記載する。前記化合物又はそれらの化合物を含む医薬製剤は、抗ホルモ的に有効であり、そして従って、コルチゾル又はコルチコイドにより不適切に影響される疾病の処理、分泌されるコルチゾルの低下、乳汁分泌の刺激、月経困難及び筋腫の処理、クッシング病の処理及び頸部成熟、認識性能の改良、子宮内膜症の処理、又はホルモン置換療法 (HRT) のために適切である。

30

【 0 0 1 0 】

W099/45023号は、5 - 置換された 11 - ベンズアルドキシム - エストラ - 4 , 9 - ジエン - カルボン酸 - チオールエステルを言及する。この化合物は、抗ゲスタゲン性質を有すると共に、同時に、RU468 の抗グルココルチコイド作用に比較して、有意により低められた抗グルココルチコイド作用を有する。

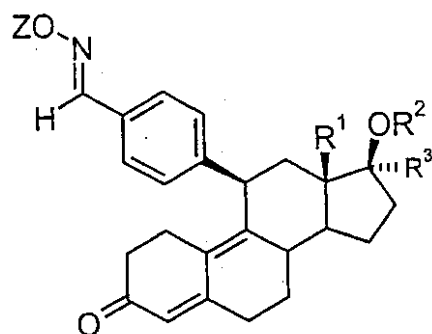
EP909764号においては、低いグルココルチコイド受容体親和性の場合、プロゲステロン受容体に対して高い結合親和性を有する 11 - ベンズアルドキシム - 9 , 10 - エポキシ - エストル - 4 - エン誘導体が記載されている。

40

【 0 0 1 1 】

DE4332283号及びUS5693628号は、下記一般式：

【化 2】



10

【0012】

[式中、 R^1 は、水素原子又はアルキル基であり；

R^2 は、水素原子、アルキル、アリール、アラルキル又はアルキルアリール基、基 $CONHR^4$ 又は CO_2R^4 であり、ここで R^4 は水素原子、10個までの炭素原子を有するアルキル、アリール、アラルキルまたはアルキルアリール基であり；

20

R^3 は、水素原子又はアルキル基であり、ここでアルキル基は1～6個の炭素原子を有し、又は R^3 は、基 $(CH_2)_nCH_2X$ を意味し、ここで n は、0、1又は2であり、そして X は弗素、塩素、臭素もしくはヨウ素、又はシアノ、アジドもしくはロダノ、又は基 OR^5 もしくは SR^5 を意味し；

Z は、水素及び種々のほかの置換基の両者を意味する]

で表される11-ベンズアルドキシム-エストラ-4,9-ジエン誘導体を言及する。

【0013】

化合物4-[17-ヒドロキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-オキシム及び4-[17-ヒドロキシ-17-メチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-オキシムは明確に言及されていない。

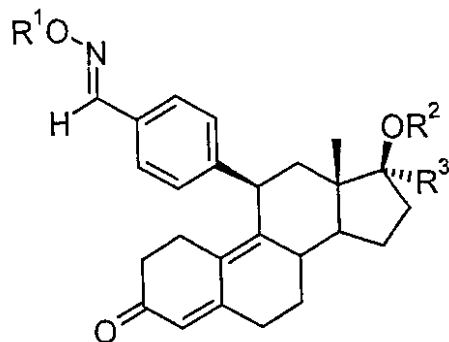
30

開示される化合物は、低められたグルココルチコイド活性を有する強い抗ゲスタゲン作用により区別される。

【0014】

未公開の出願DE1021034号においては、下記一般式：

【化 3】



40

50

【 0 0 1 5 】

〔式中、 R^1 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $COSR^4$ 又は $CONHR^5$ を表し、ここで R^4 は C_1-C_6 -アルキル又は置換されていないかもしくは置換されたアリールであり、そして R^5 は水素、 C_1-C_6 -アルキル又は置換されていないかもしくは置換されたアリールであり；

R^2 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル又は C_1-C_6 -アシルを表し、そして

R^3 は、 C_nF_{2n+1} 基を表し、ここで n は1, 2又は3であり、又は R^3 は、 $CH_2(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$ を表し、ここで m は0又は1であり、そして n は1, 2又は3である]

で表される17 - フルオロアルキル - 11 - ベンズアルドキシムステロイドが、RU38486に比較して、有意に低められた抗グルココルチコイド作用を有する抗ゲスタゲンの活性的な化合物として言及される。

10

【 発 明 の 開 示 】

【 0 0 1 6 】

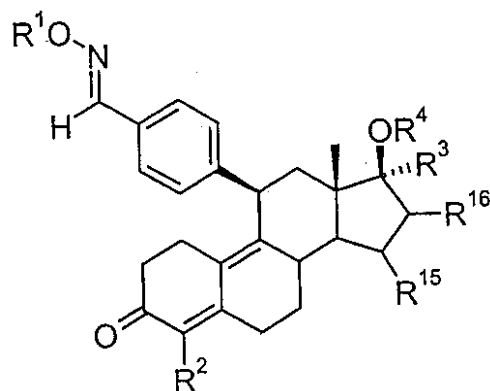
本発明の目的は、従来の避妊の既知利点及び追加の利点を兼ねる、女性用避妊のための有用な化合物を製造することである。本発明の化合物により行われ得る避妊方法は好ましくは、外因性エストロゲンの追加を必要としないであろう。従来の避妊薬においては、卵巢機能の信頼できる抑制を達成するために、及び月経終結パターンを保護するために使用されるEEの用量が必要である。本発明の化合物は、低い血栓塞栓副作用能力によりエストロゲン成分の用量を無視するか又は低めることにより区別される。その化合物により無月経を誘発することが可能である。同時に、乳腺の刺激は回避される。特に好都合な化合物は、子宮内膜においてエストロゲン及びゲスタゲン効果を制御できるものである。本発明の化合物は、排卵を阻害し、そしてエストロゲンの不在下で骨物質を保護でき；それは閉経後女性又は卵巢エストロゲン分泌の制御の後の閉経前女性に好都合である。

20

【 0 0 1 7 】

本発明の目的は、下記式I：

【 化 4 】



(I)

30

40

【 0 0 1 8 】

〔式中、 R^1 は、水素原子、1～10個の炭素原子を有するアルカノイル基又は6～10個の炭素原子を有する任意に置換されていてもよいベンゾイル基、又は基 $CONHR^5$ であり、ここで R^5 は水素原子、各場合に1～10個の炭素原子を有するアルキル又はアシル基、又は各場合に6～10個の炭素原子を有するアルキルアリール又はアラキル基であり；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子又は CF_3 基であり；

R^3 は、水素原子又は基 CH_2X であり、ここで X は水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、1～2個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、又は X は基 $(CH_2)_nCH_2Y$ を表し、ここ

50

で n は 0 又は 1 であり、そして Y はハロゲン原子を表し、ここで、 R^2 がハロゲン原子である場合、 R^3 はさらに、基 $C_nF_mH_o$ ($n=1, 2, 3, 4$ 又は 5 , $m>1$ 及び $m+o=n+1$) を意味し；

【0019】

R^4 は、水素原子、各場合に 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル又はアルカノイル基、又は 6 ~ 10 個の炭素原子を有するベンゾイル基、又は基 - CONHR⁵ (ここで、 R^5 は上記意味を有する) を意味し；

R^{15} 及び R^{16} は、水素原子又は一緒になって二重結合を表す]

で表される新規 11 - ベンズアルドキシム - エストラ - 4 , 9 - ジエン誘導体類、及びそれらの医薬的に許容できる塩の調製により達成され、ここで DE4332283 号又は US5693628 号にすでに開示される化合物 4 - [17 - クロロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシ
10
エストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム及び 4 - [17 - クロロメチル - 17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシムは除外される。

【0020】

さらに、本発明は、医薬的活性成分としての新規物質類、それらの治療使用、及びそれらの新規物質を含む医薬的分散形を含んで成る。

本発明一般式 (I) の化合物類又はそれらの医薬的に許容できる塩は、女性用受胎調節及び女性用ホルモン置換療法 (HRT) に使用するための医薬剤の生成のために使用され得る。

HRT に関しては、本発明の化合物は、単独で、又は天然のエストロゲン (例えば、エスト
20
トラジオール、そのエステル、エストロン、エストロンスルフェート、エストリオール及びそれらのエストロゲンのプロドラッグ) と共に使用され得る。

【0021】

R^2 は好ましくは、塩素原子又は臭素原子である。

置換基 X 及び Y に関しては、ハロゲン原子は弗素、塩素又は臭素を意味することができる。
。

本発明に関して、より詳細に定義されない場合、これは、フェニル基又は 1 - もしくは 2 - ナフチル基により任意に置換されていてもよいアリール基であり、ここでフェニル基が好ましい。明確に言及されていない場合、アリールは常にまた、ヘテロアリール基を包
30
含する。ヘテロアリール基の例は、2 - 、3 - 又は 4 - ピリジニル基；2 - 又は 3 - フリル基；2 - 又は 3 - チエニル基；2 - 又は 3 - ピロリル基；2 - 、4 - 又は 5 - イミダゾリル基；ピラジニル基；2 - 、4 - 又は 5 - ピリミジニル基；あるいは 3 - 又は 4 - ピリダジニル基である。

【0022】

アルキル基は、直鎖又は枝分かれ鎖の飽和又は不飽和アルキル基として定義される。1 ~ 5 又は 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖又は枝別れ鎖のアルキル基の代表として、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘプチル、ヘキシル及びデシルが言及され；メチル、エチル、プロピル及びイソプロピルが好ましい。

R^1 が水素原子を意味し、 R^2 が水素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、そして R^3 が水素
40
原子、メチル基又は CH_2-X 基であり得、ここで X が弗素、塩素もしくは臭素、又はヒドロキシ基を表す化合物が好ましい。置換基 R^4 , R^{15} 及び R^{16} は、一般式 I に示される意味を有する。

R^4 が水素原子、又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である化合物が好ましい。

【0023】

特に好ましい化合物は次のものである：

4 - [4' - プロモ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム；

4 - [4' - プロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム；

4 - [4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - トリフルオロメチル - 3 - オキシエスト
ラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン
- 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズア
ルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

【 0 0 2 4 】

4 - [17 - アセトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズア
ルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イ
ル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 10

4 - [17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イ
ル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - 0 - アセチルオキシム ;

4 - [17 - ベンゾイルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベン
ズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - (N - エチルアミノ)カルボニルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジ
エン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

【 0 0 2 5 】

4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズア
ルデヒド - 1 - (E) - [N - (エチルアミノ)カルボニル]オキシム ; 20

4 - [17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアル
デヒド - 1 - (E) - [N - (エチルアミノ)カルボニル]オキシム ;

4 - [17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアル
デヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - ブロモ - 17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イ
ル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 , 15 - トリエン - 11 - イル]ベン
ズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

【 0 0 2 6 】

4 - [17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 , 15 - トリエン - 11 - イル]ベン
ズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 30

4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11
- イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - クロロ - 17 - ヒドロキシ - 17 - トリフルオロメチル - 3 - オキシエスト
ラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - クロロ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イ
ル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - フルオロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエ
ン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

【 0 0 2 7 】

4 - [4' - ブロモ - 17 - フルオロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ -
4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 40

4 - [4' - ブロモ - 17 - クロロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4
, 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - ブロモ - 17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4
, 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - クロロ - 17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イ
ル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - クロロ - 17 - クロロメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4
, 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ; 50

4 - [17 - エトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

【 0 0 2 8 】

4 - [17 - イソプロピルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ベンジルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - メトキシ - 4' - トリフルオロメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [4' - クロロ - 17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム ;

4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ)カルボニル]オキシム ;

4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル]オキシム。

【 0 0 2 9 】

本発明の一般式Iの化合物の医薬的に適合できる塩の形成に関しては、塩酸、硫酸及びリン酸が無機酸として考慮され、そして酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、琥珀さん、安息香酸、アスコルビン酸、シュウ酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、桂皮酸及びメタスルホン酸が有機酸として考慮される。

前記化合物は、軽いアンドロゲン及び同時に改良された抗ゴナドトロピン作用により区別される。最も構造的に類似する化合物に関して、それらは上記の従来技術から知られているように、アンドロゲン作用はこれまで記載されていない。本発明の一般式Iの物質は、既知化合物に比較して、プロゲステロン受容体に対して改良されたアゴニスト活性を有する化合物を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物の生物学的特徴：

本発明の一般式Iの物質を、次のモデルにおいて試験した：

受容体結合試験：

受容体結合親和性の測定：

受容体結合親和性を、特異的に結合する³H - ラベルされたホルモン(トレーサー)、及び動物標的器官からのサイトゾルにおける受容体に対して試験される化合物の競争結合により決定した。この場合、受容体飽和及び反応平衡を研究した。

【 0 0 3 1 】

前記トレーサー、及び上昇する濃度の試験される化合物(競争体)を、受容体 - 含有サイトゾル画分と共に0~4 で18時間以上、同時インキュベートした。炭素 - デキストラン懸濁液による結合されていないトレーサーの分離の後、受容体 - 結合されたトレーサー部分を個々の濃度で測定し、そしてIC₅₀を濃度結果から決定した。参照物質及び試験される化合物のIC₅₀の比率(×100%)として、相対モル結合親和性(RBA)を計算した(参照物質の)RBA=100%)。

【 0 0 3 2 】

個々の受容体型に関して、次のインキュベーション条件を選択した：

プロゲステロン受容体：

TED緩衝液(20mモルのトリス/HCl、pH7.4：1mモルのエチレンジアミン四酢酸、2mモルのジチオトレイトール)において均質化された、エストラジオール - 感作されたウサギの子宮サイトゾルを、250mモルのサッカロースと共に-30 で貯蔵した。トレーサー：³H-OR G2058, 5nモル；参照物質：プロゲステロン。

【 0 0 3 3 】

グルココルチコイド受容体：

10

20

30

40

50

副腎摘出されたラットの胞腺サイトゾルを-30 で貯蔵した；緩衝液：TED、トレーサー： ^3H -デキサメタゾン、20nモル；参照物質：デキサメタゾン。

アンドロゲン受容体：

虚勢されたラット前立腺のサイドゾルを-30 貯蔵する；緩衝液：10%グリセロール及び2 μ モルのトリアムシノロンセトニドを含むTED。トレーサー： ^3H -メトリボロン、4nモル；参照物質：メトリボロン（RU1881）又は5 - ジヒドロテストステロン。

【 0 0 3 4 】

【表 1】

表 1 :

例	R ₂	オキシム	17β	17α	PR ¹⁾	GR ²⁾	AR ³⁾
1	H	H	OH	H	26	3	a) 17 b) 24
2	H	H	OH	CH ₃	95	12	a) 16 b) 23
3	H	H	OCOCH ₃	H	20	12	n. d.
4	H	H	CONHEt	H	13	11	a) 2.9 b) 4.5
5	H	H	OCH ₃	H	159	14	a) 21 b) 32
6	Br	H	OH	CH ₃	106	0.76	a) 14 b) 22
7	Br	H	OCH ₃	H	110	0.69	a) 8.7 b) 13.2
8	Br	H	OH	CF ₃	87	1.8	a) 7.8 b) 11.8
9	H	CONHEt	OH	CH ₃	161	25	a) 15 b) 23
10	H	H	OH	CH ₂ Br	21	3	a) 0.6 b) 0.9
11	H	CONHEt	OH	H	34	10	a) 10 b) 15
12 ⁴⁾	H	H	OH	H	38	5	a) 22 b) 34
13	Br	H	OCOCH ₃	H	45	0.35	a) 6 b) 10
14	Br	COCH ₃	OCOCH ₃	H	23	0.3	a) 6 b) 10
15	H	H	OC ₂ H ₅	H	143	17	a) 13 b) 21
16	H	H	OCOPh	H	8	3	a) 1.4 b) 2.2
17	H	H	OPh	H	31	8	a) 2 b) 3
19	Br	H	OH	H	51	0.5	a) 9 b) 16
20	H	CONHEt	OH	CH ₂ OH	12	5	a) 4 b) 7

1) プロゲステロン=100% ; 2) デキサメタゾン=100% ; a) RU1881 (17β-ヒドロキシ-17α-メチル-エストラ-4, 9, 11-トリエン-3-オン) に対する ; 及び b) ジヒドロテストステロン (DHT) に対する ; n. d. - 決定されなかった ; 4) 追加の15, 16-二重結合。

【0035】

ラットの周囲着床相における物質の抗受胎効果の評価 :

プロゲステロン-アンタゴニスト活性の決定を、着床-阻害試験において、成熟した雌ラットに対して行った。

10

20

30

40

50

プロゲステロン受容体の阻害は、ラットの非常に初期の妊娠において強い抗受胎効果を導く。物質の部分的PR - アゴニスト性質は、生殖工程のこの相（着床）において妊娠の負の作用を弱くしない（Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. Steroids 65, 713-723 (2000)）。純粋なPR - アゴニストとは異なって、本発明の物質は、低められた又は排除された、分娩を誘発する能力に関して、妊娠に対して阻害効果を有さないか、又は非常に低められた阻害効果を有する。

【0036】

試験の原理は、次の通りに記載される：プロゲステロンはすべての段階において妊娠を保護する。従って、初期 - 流産作用が、競争プロゲステロンアンタゴニストから予測される。

10

180～200gの体重の雌ラット（Schoe株：WIST Tierzucht GmbH Schonwalde）を、毎日、月経調節にゆだね、そして発生前記においてつがいせしめた。妊娠の開始を、同じ日、膣スミアにおいて精子を検出することによって決定した（＝妊娠の第1日＝d1 p.c.）。

妊娠の第5～7日目から、試験物質を、毎日皮下注射した。9日目、膣スミアを採取し、次に動物を剖検し、そして子宮を準備した。インプラントの変性、及び病的、出血性及び他の異状な着床部位を流産としてカウントし、表2に示す。

【0037】

【表2】

20

表2:

物質	投与量 mg/動物/日	着床の完全な阻害を有する 動物の割合
ビークル対照	0.2mlのベンジルベンゾエート+ヒマシ油（1+4）	0/5
RU38486	0.3	0/5
	1.0	2/5
	3.0	5/5
例1	1.0	0/5
	3.0	0/5
	10.0	5/5
例2	0.03	0/4
	0.1	0/5
	0.3	2/5
	1.0	5/5
例5	1.0	0/4
例6	1.0	5/5

30

40

それらの研究の結果は、本発明のメソプロゲスチンがPR - アンタゴニスト性質を有することを示す。

【0038】

月経周期テンジクネズミに対する抗黄体融解/排卵 - 阻害試験：

プロゲステロン - アゴニスト又はプロゲステロン - アンタゴニスト活性に対する物質の試験を、皮下投与の後、成熟した雌のテンジクネズミに対する抗黄体融解試験を行った。

【0039】

50

試験の原理は、次の通りに表される：非受胎循環における黄体の変性を、子宮が放出するプロスタグランジン（PGF₂）によりテンジクネズミにおいて行う。妊娠において、胚は子宮のプロスタグランジン分泌を阻害するので、黄体は存続する（Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. Steroids 65,713-723 (2000)）。月経周期において、プロゲステロンは子宮のPGF₂の分泌を刺激する。純粋なPRアンタゴニストは、この機能を完全に阻害する（黄体融解の阻害）。この試験は、0日；6日/7日/8日及び10-18日間、血清におけるプロゲステロン含有率決定により、抗黄体融解作用としての子宮プロスタグランジン放出の阻害の検出を可能にする。同時に、排卵阻害が、卵巣における黄体の組織学的評価により決定され得る（新規黄体＝排卵）。 10

【0040】

500gの体重の雌のテンジクネズミ（Schoe株：DH, Tierzucht GmbH Schoenwalde）を、試験物質又は比較物質オナプリストン及びRU486により、10mg/動物/日の用量で、10日目から17日目まで皮下処理した。物質ピークルベンジルベンゾエート/ヒマシ油を、対照グループに投与した。投与体積は0.2ml/動物/日であり、そして個々のグループは5匹の試験動物を含んだ。

【0041】

10, 12, 14, 16及び18日目、血液サンプルを、眼窩後静脈叢から採取し、プロゲステロン含有量を決定した。最後の投与の24時間後、動物を剖検した。結果は、図1及び2に示される。 20

排卵を阻害するが、しかし黄体の変性を阻害しない。PR及びARに対する親和性を有する物質は、本発明のメソプロゲスチンである。

【0042】

乳児期ラットに対するHershberger試験における物質のアンドロゲン及び抗ゴナルトロピン性質の決定：

アンドロゲン性質の決定を、7日間にわたっての皮下投与の後、乳児期雄ラットに対するHershberger試験において行った。

試験の原理は次の通りに表される：副性腺（精囊及び前立腺）及び肛門挙筋の機能及びサイズは、アンドロゲンの存在に依存する。従って、虚勢は、それらの器官の萎縮をもたらす。萎縮の後、アンドロゲン（テストステロンプロピオネート）が置換される場合、前記副性腺の重量の上昇が、前記物質がアンドロゲン活性を発揮することを示すと思われる。 30

【0043】

40～50gの体重の雄の乳児動物（Mol株：WIST Tierzucht GmbH Schoenwalde）を、精巣摘出した（ORX）。対照グループは、虚勢されないままであったが、しかし擬似操作（SHO）を受けた。試験物質ベンジルベンゾエート/ヒマシ油のピークルを、対照グループORX及びSHOに投与した（n/グループ＝10匹の動物）。

テストステロンプロピオネート（標準）及び試験物質を、0.1、1.0及び10mg/動物/日の用量、すなわち0.2ml/動物/日の投与体積で皮下注射した。 40

7日目の投与の24時間後、動物を剖検した。結果は、図3、4、5及び6に示される。

このアッセイにおいてAR - アゴニスト及びLH/FSH - 還元作用、及びPR - アゴニスト及びアンタゴニスト性質を有する物質は、本発明のメソプロゲスチンである。

【0044】

成熟ラットに対する物質のエストロゲン及び骨保護作用の決定：

28日間にわたっての皮下投与の後、エストロゲン及び骨保護活性に対する試験を、生後6ヶ月の雌のラット（Shoe株：WIST, Tierzucht GmbH Schoenwalde）に対して行った。動物を、卵巣摘出し、そして試験物質の連続した皮下投与のために浸透ポンプ（Alzet）を備えた。動物を、29日目に剖検した。

物質のエストロゲン性質を決定するために、子宮重量を決定した。骨密度を、用意され 50

た脛骨に対して、QCT（定量コンピューター断層撮影法）により決定した。結果は、図 7 及び 8 に示される。

それらの研究の結果は、本発明の物質がそれ自体骨保護作用を有することを示す。

【0045】

物質のゲスタゲン作用の決定：

ゲスタゲン及び抗ゲスタゲン活性に対する試験を、McPhail試験において、乳児期ウサギに対して行った。

その原理は次の通りに表される：エストロゲン及びプロゲステロンの相互作用により、子宮内膜を、受精された卵母細胞の移植のために調製する。この場合、これは、ウサギにおいて明確に検出され得る、子宮内膜における完全に特徴的な変化をもたらす。エストロゲンは増殖を誘発する。ゲスタゲンの作用は、子宮内膜が増殖されるとすぐに、開始する。ゲスタゲンは、いわゆる子宮内膜の変形性転換を生成する。

10

【0046】

700～900gの体重の乳児期ウサギ（New Zealand white, Supplier：Harlan Winkelmann）は、6日間にわたって（1日～6日）、感作として毎日1度、17 β -エストラジオールベンゾエート（0.2ml中、5 μ g/動物/日、s.c.）を受けた。試験日7日目、試験物質、及び比較物質プロゲステロン及びRU486の皮下投与を、ベンジルベンゾエート/ヒマシ油において、7日間にわたって毎日1度、開始した。対照グループは、毎日1回のピークル投与を受けた（ベンジルベンゾエート/ヒマシ油）。

【0047】

20

14日目、試験を完結した。まず、血液サンプルを採取し、そして次に、剖検を行った。

ゲスタゲン作用に典型的な子宮膜の分泌構造の再現を、McPhail尺度（段階1 - 4：0 = 作用なし、4 = 十分な作用）に従って、組織学的調製において評価する。

結果は、図 9、10及び11に示される。

このアッセイにおいてプロゲステロンの作用を弱めるが、しかし子宮内膜において最大下のプロゲステロン類似の効果をそれ自体誘発するAR - アゴニスト作用を有する物質は、本発明のメソプロゲスチンである。

【0048】

医薬製剤及び指標：

一般式Iの化合物は、腓骨投与の後、プロゲステロン受容体に対するアゴニスト作用、及び改良された抗ゴナドトロピン及び軽いアンドロゲン作用の両者を有する新規タイプのイソプロゲスチンを提供する。結果として、これまで不可能なホルモン処理形が開発されている。

30

本発明は、医薬的活性成分としての新規物質類、それらの生成、それらの治療適用、及び前記新規物質を含む医薬分散形を包含する。

【0049】

本明細書に記載される新規イソプロゲスチン類、及びそれらの医薬的に許容できる塩は、女性用受胎調節、女性ホルモン置換療法、及び婦人科疾患、例えば子宮内膜症、子宮筋腫、機能不全出血及び月経困難症の処理に使用され得る医薬剤の生成のために、エストロゲンを伴わないで、及び低用量の天然のエストロゲン、例えばエストラジオール又はそれらのエステルを伴って、使用され得る。これに関して、エストロゲンはまた、それらのスルファメートの形で使用され得る。スルファノートの生成及び特定の薬理学的性質に関しては、J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395-403 (1995) ; Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575-589 (1998)を参照のこと。

40

【0050】

新規プロゲステロン受容体モジュレーターは、好ましくはエストロゲンフリーの又はエストロゲン - 用量 - 低減女性用避妊薬のために、それらの高い抗排卵活性により適切である。出血の調節は、従来の避妊剤に比較して、本発明の化合物のメソプロゲスチン/ゲスタゲン成分により支配される。この処理の目的は、無月経を誘発することである。それらの製剤におけるエストロゲンの成分は、エストロゲン欠乏を回避する作用を有する。結果

50

として、本発明の化合物は、EEと組み合わせられるべきではないが、しかしむしろ、好ましくは、エストロゲンを伴わないで、又は少用量の天然のエストロゲン（例えば、エストラジオール、そのエステル、エストロン、エストロンスルフェート、エストリオール及びそれらのエストロゲンのプロドラッグ）と組合して添加され得る。

【0051】

自然の月経周期により、又は組合された避妊剤（エストロゲン及びゲスタゲン処理）と共にホルモン避妊下で、女性のホルモン状態の一定の上昇及び低下が創造される。乳癌、卵巣又は子宮内膜癌の進行危険性の有意な上昇がそれに関連している（Coutinho, E. M. and Segal, S. Is Menstruation Obsolete ?, Oxford University Press (1999)）。従来のゲスタゲンは、女性の乳房組織を刺激する（Isaksson, E., von Schoultz, E., Odling, V., et al. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. Breast Cancer Res Treat 65 : 163-169 (2001)）。 10

【0052】

しかしながら、本発明の物質のホルモン性質の範囲は、乳房における増殖の阻害である。アンドロゲンは、乳腺の増殖に対する有意な阻害効果を有する。従って、本発明の物質は、これに関して、特定の利点を有する。

従って、避妊剤としての使用のための医薬剤の生成のためへの本発明の物質の使用は、乳癌の危険性が有意に制限される、完全に新規の避妊の概念を可能にする。

さらに、閉経前女性においては、可逆性無月経症状は、基本的なエストロゲン分泌はまた、しばしば阻害された排卵の場合、用量に基づいて維持されるので、エストロゲン欠乏の負の徴候を伴わないで進行することができる。エストロゲンフリーの又はエストロゲン用量を低められた避妊方法は、既知の副作用、例えば血栓塞栓合併症が優位に低められ得ることをもたらす。 20

【0053】

本発明の物質類又はそれらの医薬的に適合できる塩もまた、単一の成分として使用され得る。低容量、好ましくは天然のエストロゲン、例えばエストラジオール及びそのエステルは、卵巣及び子宮内膜の組織における所望しない増殖出現の低下に寄与する、卵巣及び子宮内膜の弛緩をもたらす。

従来のホルモンHRTを生成物に比較して、出血の不在が重要な特徴である。さらに、CNS及び代謝機能に対する卵巣アンドロゲンの好都合な効果が、本発明の物質により、それらのアンドロゲン活性を通して置換される。ゲスタゲンとは異なって、本発明の化合物は、乳房の腺組織を刺激しない。 30

【0054】

婦人科疾患、例えば子宮内膜症、子宮筋腫、機能不全性出血及び月経困難症の処理に関して本発明の化合物の特定の利点は、アンドロゲン活性を有さない化合物に比較して、それらの高められた抗受胎作用にある。本発明の化合物の高められた抗排卵活性により、メソプロゲスチンによる婦人科疾患の処理下の妊娠は禁止される。

本発明の一般式Iの化合物類及びそれらの酸付加塩は、医薬組成物及び製剤の生成のために適切である。医薬組成物又は医薬剤は、活性成分として、少なくとも1又は複数の本発明の一般式Iの化合物類又はそれらの酸付加塩、及び任意には、他の薬理学的活性物質を含む。医薬剤の生成は、既知手段により行われ、それによれば、既知の及び通常使用される医薬的アジュバント及び他の通常使用されるピークル及び希釈剤が使用され得る。 40

【0055】

そのようなピークル及びアジュバントとして、例えば薬剤学、化粧品及び関連する分野のためのアジュバントとして次の引例に推薦されているか又は示されるそれらが適切である：Ullmann's Enzyklopaedie der technischen Chemie, 4, 1953, 1-39 ; J. Pharm. Sciences, 52, 1963, 918 ff ; H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe fuer Pharmazie und angrenzende Gebiete ; Pharm. Ind. 2, 1961, 72 ff ; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aufl. in Wuerttemberg 1971。 50

【0056】

新規化合物に基づいての医薬製剤の配合は、当業界において知られている手段で行われ、ここで活性成分が、通常、生薬に使用され、そして所望する投与形に転換される、ビークル、充填剤、分解に影響を及ぼす物質、結合剤、保湿剤、滑剤、吸収剤、希釈剤、風味調整剤、顔料、等と共に処理される。この場合、Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)に言及される。

好ましい製剤は、経口投与のために適切である分散形から成る。それらの分散形は、例えば錠剤、フィルム錠剤、被覆された錠剤、カプセル、ピル、粉末、溶液又は懸濁液、又は他のデポット形である。

本発明の一般式Iの化合物、又は少なくとも1つの本発明の化合物を含む医薬組成物は好ましくは、経口投与される。

10

【0057】

対応する錠剤は、例えば活性成分と、基地アジュバント、例えば不活性希釈剤、例えばデキストロース、糖、ソルビトール、マンニトール、ポリビニルピロリドン、爆薬、例えばコーンスターチ又はタルク、及び/又はデポット効果を達成するための剤、例えばカルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート又はポリビニルアセテートとを混合することにより得られる。錠剤はまた、いくつかの層から成ることもできる。

【0058】

従って、被覆された錠剤は、錠剤に類似して生成されるコアを、錠剤被覆に通常使用される剤、例えばポリビニルピロリドン又はセラック、アラビアガム、タルク、酸化チタン又は糖により被覆することによって生成され得る。この場合、被覆された錠剤のシェルはまた、いくつかの層から成り、ここで上記に言及されるアジュバントが使用され得る。

20

【0059】

本発明の一般式Iの化合物を含む溶液又は懸濁液はさらに、風味 - 改良剤、例えばサッカリン、シクラメート又は糖、及び風味物質、例えばバニラ又はオレンジ抽出物を含むことができる。さらに、懸濁防止アジュバント、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、又は保存剤、例えばp - ヒドロキシ - ベンゾエートを含むことができる。

一般式Iの化合物を含むカプセルは、例えば不活性ビークル、例えばラクトース又はソルビトールと共に一般式Iの化合物を混合し、そしてゼラチンカプセルに封入されることにより生成され得る。

30

【0060】

投与量：

投与されるべき化合物の量は、広範囲内で変動し、そしていずれの有効量でも包含する。

達成されるべき効果及び投与の型に基づいて、投与されるべき化合物の量は、0.01 ~ 50 mgの範囲を包含する。ヒトにおいては、推薦される毎日の用量は、0.05 ~ 10mgの範囲である。

本発明の化合物のための適切な投与量は、0.1 ~ 10mgである。

【0061】

40

本発明の化合物は、連続的に、好ましくは毎日 ~ 週1度、投与される。

本発明の化合物は、適切なビークルシステム（エラストマー）において、腔、子宮内、及び皮下投与のために適切である。状況により、この分散形は、上記に示される用量よりも低い用量を可能にする。

本発明はまた、活性成分としての本発明の一般式Iの化合物、及び医薬的に適合でき、且つ許容できるアジュバント及び/又はビークルを含んで成る。

本発明はまた、1つの本発明の医薬的活性化合物又はその混合物、又は医薬的に適合できるその塩、及び医薬的に適合できるアジュバント及びビークルを含む医薬組成物を含んで成る。

本発明の一般式Iの化合物は、下記に記載のようにして生成され得る。

50

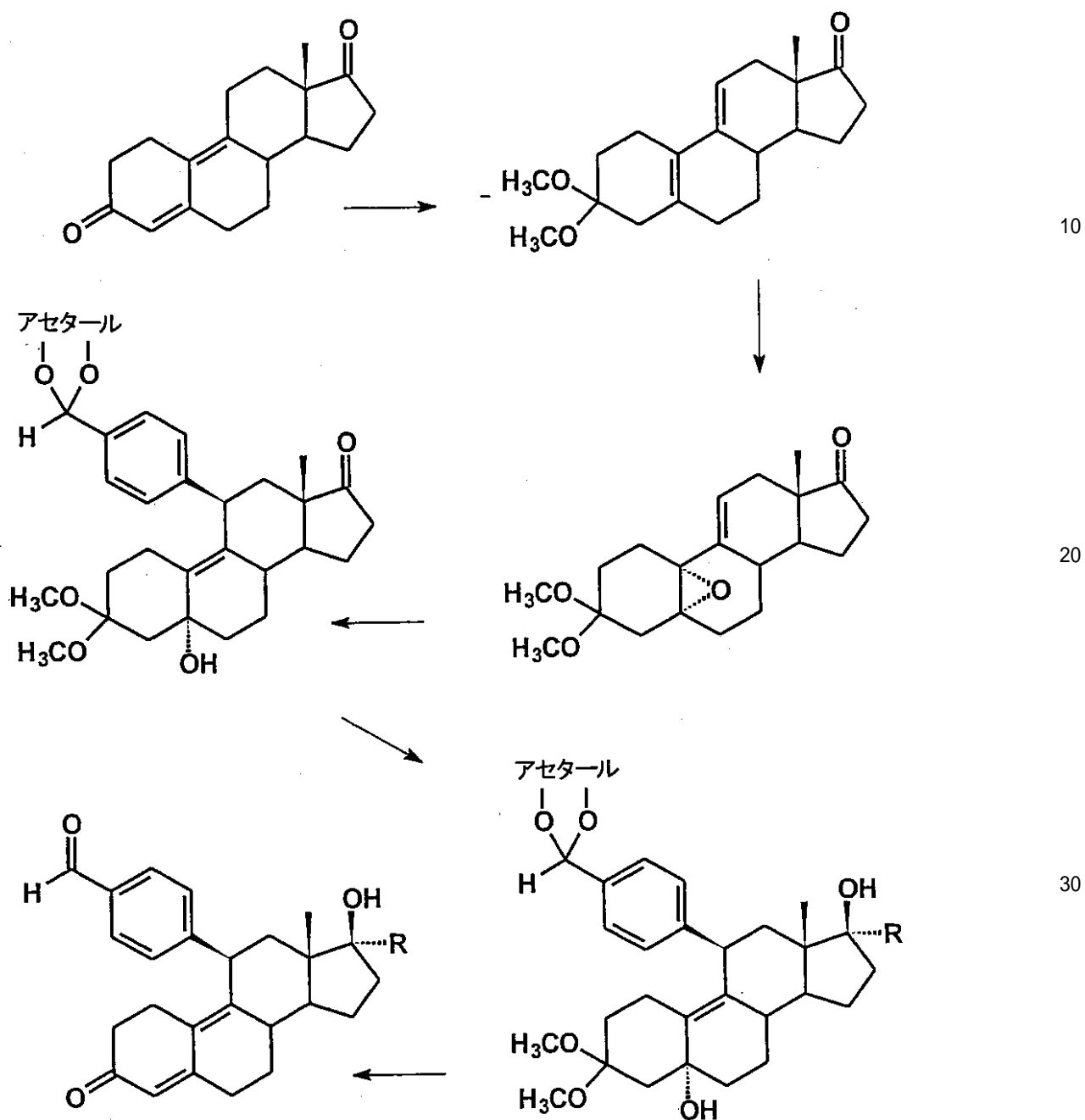
【 0 0 6 2 】

本発明の一般式Iの11 - ベンズアミドキシム - エストラ - 4 , 9 - ジエン誘導体の入手は、ヘキサフルオロアセトンの存在下で H_2O_2 により、3 , 3 - ジメトキシ - 5 、10 - エポキシエストル - 9 (11) - エン - 17 - オンに転換される、3 , 3 - ジメトキシ - エストラ - 5 (10)、9 (11) - ジエン - 17 - オン (Pierdet, A. ; Vignau, M. FR5183 (1966)) を通して行われる (Costerousse G., Teutsch G., EP 5100 (1979) ; Teutsch G., Ojasoo T., Raynaud J. P. : J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549-565)。11 - ベンズアルデヒド基の導入は、その対応するプロモベンズアルデヒドアセタールとのグリニャール反応により行われる。C-17での官能化の後、11 - ベンズアルデヒドアセタールは、加水分解され、そして次に、オキシム化される (化学式のダイアグラム 1 を参照のこと) :

10

【 0 0 6 3 】

【化 5】



化学式のダイアグラム 1

【0064】

C-4への置換基 R^2 の導入は、個々の場合、ベンズアルデヒド基の導入の後、標準の方法に従って行われる。塩素置換基がN-クロロスクシンイミドにより、テトラヒドロフラン中に導入され、そして同じことが、塩素に関して、N-ブロモスクシンイミドにより行われる。CF₃基によるC-4置換は、Fei など. (X. S. J. Fei など., Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1998, 1139-1142)により記載のようにして行われる。

【実施例】

【 0 0 6 5 】

下記例は、本発明をより詳細に説明するが、しかし本発明を制限するものではない。

例 1 : 4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

115mgの 4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを、2mlのピリジンに溶解し、そして23mgのヒドロキシアミノ塩酸塩と、23 で一部づつ反応せしめる。2 時間後、それを氷水により希釈し、沈殿物を吸引し、水により洗浄し、そして乾燥する。100mgの 4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシムを得、これをトルエン/アセトン (4 : 1) を用いて、シリカゲルPF₂₅₄₊₃₆₆上での分離用層クロマトグラフィーにより精製し、そして酢酸エチルから再結晶化する。

10

【 0 0 6 6 】

融点 : 150 ~ 153 (酢酸エチル)

d_4^{20} : + 280 ° (CHCl₃)

CDCl₃における¹H - NMRスペクトル [δ , ppm] 0.42 (s , 3H , H-18) , 3.68 (t , 1H , H-17) , 4.38 (d , J = 6.9 Hz , 1H , H-11) , 5.79 (s , 1H , H-4) , 7.21 and 7.49 (m , 4 H , A , A' , B , B' - 芳香族化合物プロトンのシステム) , 7.78 (s , 1 H , NOH) , 8 , 11 (s , 1 H , CH=N-) .

【 0 0 6 7 】

出発化合物の生成 :

20

段階 1 :

426mgのCuClを、グリニャール溶液 (100mlのTHF中、1.6gのマグネシウム及び17.7gの 4 - プロモ - ベンズアルデヒドネオペンチルケタールから生成される) に -20 で添加し、それを10分間、攪拌し、そして25mlの無水THF中、5gの 3 , 3 - ジメトキシ - 5 , 10 - エトキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オンを滴下する。0 で、それを1.5時間以上、攪拌し、そして塩化アンモニウム水溶液により分解する。酢酸エチルを添加した後、相を分離する。有機相を、塩化アンモニウム水溶液及び水により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして減圧下での蒸発により濃縮する。淡色のシロップを、トルエン/酢酸エチルグラジエントを用いて、シリカゲル上で精製する。3.24gの粗生成物を得る。Tert - ブチルメチルエーテル / n - ヘキサンからの再結晶化により、3 , 3 - ジメトキシ - 11 - [4 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オンを、無色の結晶として単離する。

30

【 0 0 6 8 】

融点 : 194 ~ 202 (tert - ブチルメチルエーテル / n - ヘキサン)

d_4^{20} = + 64 ° (CHCl₃)

CDCl₃における¹H - NMRスペクトル [δ , ppm] 0.46 (s , 3H , H-18) , 0.80 und 1.31 (2s , それぞれ 3H , 2x CH₃) 3.20 and 3.33 (2s , それぞれ 3H , OCH₃) , 3.63-3.79 (m , 4H , C H₂) , 4.30 (d , J = 6 , 9 Hz , 1H , H-11a) , 4.66 (s , 1H , OH) , 5.35 (s , 1H , PhH ケタール) , 7.24 und 7.41 (2d , 4 H , A , A' , B , B' - 芳香族化合物プロトンのシステム) .

【 0 0 6 9 】

40

段階 2 :

2.1gの 3 , 3 - ジメトキシ - 11 - [4 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル) フェニル] - 5 - ヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オンを、25mlのメタノール/THF (1 : 1 , V/V) に溶解し、そして303mgの硼水素ナトリウムにより23 で還元する。45分後、それを水中攪拌し、そして水性相を塩化メチレンにより数回、抽出する。有機相を乾燥し、そして減圧下で蒸発する。粗生成物 [4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 , 17 - ジヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - ネオペンチルケタール] を、25mlのアセトンに溶解し、そして2mlの水及び283mgの p - トルエンスルホン酸と共に室温で8時間、攪拌する。次に、それを水中に注ぎ、そして沈殿物を吸引する。粗生成物の精製を、トルエン/アセトングラジエントを用いて、シリカゲル上で

50

のクロマトグラフィーにより行う。1.1gの4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを得る。

【0070】

融点：197~200 (アセトン)

$D = +225^{\circ}$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm]0.40 (s, 3H, H-18), 3.68 (t, 1H, J=9.0 Hz, H-17a) 4.44 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-11a), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 芳香族化合物プロトン) 7.81 (d, 2H, J = 6.6 Hz, 芳香族化合物プロトン), 9.98 (s, 1H, CH=O)。

【0071】

例2：4 - (17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム：

428mgの4 - (17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドと、148mgのヒドロキシルアミノ塩酸塩とを23 で例1に従って、ピリジンにおいて反応せしめる。粗生成物を、トルエン/アセトン(4 : 1)を用いて、シリカゲル $\text{PF}_{254+366}$ 上での分離用層クロマトグラフィーにより精製し、そしてtert - ブチルメチルエーテルから再結晶化する。

【0072】

融点：154~160 (tert - ブチルメチルエーテル)

$D = +224^{\circ}$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm]0.53 (s, 3H, H-18), 1.27 (s, 3H, 17a- CH_3), 4.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-11), 5.79 (s, 1H, H-4), 7.22 and 7.50 (m, 4H, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.79 (s, 1H, NOH), 8.11 (s, 1H, CH=N-)。

【0073】

出発化合物の生成：

11 - ベンズアルデヒドエチレンアセタール基を、例1、段階1に従ってグリニャールを通して、3,3 - ジメトキシ - 5,10 - エポキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オン及び4 - プロモベンズアルデヒド - エチレンアセタールから導入する。次に、THF中、粗生成物を、グリニャール溶液(25mlのtert - ブチルメチルエーテル中、2.43gのマグネシウム及び6.4mlのヨウ化メチルから生成される)に滴下する。2時間後、グリニャール溶液を、塩化アンモニウム水溶液により分解し、そして4 - (3,3 - ジメトキシ - 5,17 - ジヒドロキシ - 17 - メチル - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、通常の作業の後、抽出により単離する。

【0074】

粗生成物を、15mlのアセトンに溶解し、0.5mlの水及び150mgのp - トルエンスルホン酸と共に混合し、そして例1に従って加水分解し、4 - (17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを得、そしてクロマトグラフィーにより精製する。

【0075】

融点：160~164 (アセトン)

$D = +211^{\circ}$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm]0.50 (s, 3H, H-18), 1.28 (s, 3H, 17a- CH_3), 4.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.81 (d, 2H, J = 6.6 Hz, 芳香族化合物プロトン), 9.98 (s, 1H, CH=O)。

【0076】

例3：4 - (17 - アセトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 - (E) - オキシム：

450mgの4 - (17 - アセトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル

10

20

30

40

50

）ベンズアルデヒドをピリジンにおいて、例 1 に従って、75mgのヒドロキシルアミノ塩酸塩と反応せしめる。粗生成物を、シリカゲルPF₂₅₄₊₃₆₆上での分離用層クロマトグラフィーにより精製し、そしてアセトンから再結晶化する。

【0077】

融点：130～135 （アセトン）

$n_D = +204^\circ$ (CHCl₃)

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.47 (s, 3H, H-18), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 4.35 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-11), 4.63 (t, 1H, H-17), 5.79 (s, 1H, H-4), 7.21, 7.50 (2d, 4H, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.64 (s, 1H, NOH), 8.11 (s, 1H, CH=N-)。

10

【0078】

出発化合物の生成：

437mgの4-(17-ヒドロキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒドを、6mlの無水酢酸/ピリジン(1:1)により、室温で3時間以内にアセチル化する。氷水を添加することにより、粗生成物を沈殿せしめ、これをアセトンからの再結晶化により精製する。226mgの4-(17-アセトキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒドを得る。

【0079】

融点：188～191 （アセトン）

$n_D = +202^\circ$ (CHCl₃)

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.44 (s, 3H, H-18), 2.04 (s, 3H, COCH₃), 4.40 (d, J=6,9 Hz, 1H, H-11), 4.63 (t, 1H, J=8,1 Hz, H-17), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, 2H, J = 8,1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.80 (d, 2H, J = 8,1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 9.98 (s, 1H, CH=O)。

20

【0080】

例4：4-[17-(N-エチルアミノ)カルボニルオキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1(E)-オキシム：

500mgの4-[17-(N-エチルアミノ)カルボニルオキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒドを、例1に従って、ピリジン中、ヒドロキシアミノ塩酸塩と反応せしめ、そしてクロマトグラフィーにより精製する。318mgの生成物を、アセトンから無色の発泡体として得る。

30

【0081】

$n_D = +218^\circ$ (CHCl₃)

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.43 (s, 3H, H-18), 1.15 (t, 3H, J=7.2 Hz, CH₂CH₃), 3.23 (t, J=6.6 Hz, 17H), 4.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-11), 4.6 (m, NHCH₂), 5.79 (s, 1H, H-4), 7.21 (d, 2H, J = 7.8 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.50 (d, 2H, J = 7.8 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.9 (s, 1H, NOH), 8.11 (s, 1H, CH=N-)。

【0082】

出発化合物の生成：

870mgの4-(17-アセトキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒド(例1)を、30mlのトルエン中、2.4mlのエチルイソシアネートにより8時間、還流する。それを冷却し、6mlの水性NH₃を添加し、それを室温で1時間、攪拌し、そしてCH₂Cl₂により数回、抽出する。有機相を中性に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして残渣を真空蒸発し、そしてクロマトグラフィーにより精製する。530mgの4-[17-(N-エチルアミノ)-カルボニルオキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒドを、淡色の発泡体として得、これをオキシム化に直接的に導入する。

40

【0083】

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.41 (s, 3H, H-18), 1.14, 1.18 (2t, 3H

50

, J=7.2, 7.8 Hz, CH₂CH₃), 3.22 (t, J=6.6 Hz, 17 H), 4.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-11), 4.59 (t J=7.8 Hz, , NHCH₂), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.81 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 9.98 (s, 1H, CH=O)。

【0084】

例5：4 - (17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム：

例1に類似して、ピリジン中、4 - (17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及びヒドロキシルアミノ塩酸塩から生成する。

融点：111~113 (アセトン)

$d_4 = +262^\circ$ (CHCl₃)

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.43 (s, 3H, H-18), 3.25 (t, 1H, J=8.0 Hz, 17 -H), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1 H, H-11), 5.78 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz 芳香族化合物プロトン), 7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 8.09 (s, 1 H, CH=N-)。

【0085】

出発化合物の生成：

11 - ベンズアルデヒド - ジメチルアセタール基を、例1、段階1に従って、グリニャールを通して、4 - ブロモベンズアルデヒド - ジメチルアセタールと共に3, 3 - ジメトキシ - 5 , 10 - エポキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オンから導入し、そして次に、17 - ケト基を、例1に従って、硼水素化ナトリウムにより還元する。

5.26gの4 - (3, 3 - ジメトキシ - 5 , 17 - ジヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - ジメチルアセタールを、50mlのトルエンに溶解し、そして3.37gのカリウムtert - ブタノレート及び次に1.9mlのヨウ化メチルと共に混合する。4時間後、それを水により希釈し、そして有機相を塩化アンモニウム水溶液及び水により洗浄し、中性にし、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして真空下での蒸発により濃縮する。

【0086】

4 - (5 - ヒドロキシ - 3, 3, 17 - トリメトキシ - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - ジメチルアセタールの黄色の油状物を、50mlのアセトンに溶解し、650mgのp - トルエンスルホン酸と共に混合し、そして室温で12時間、攪拌する。それを、0.4Lの氷水中に注ぎ、それにより、4 - (17 - メトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドが無色の生成物として沈殿し、これを吸引し、そして洗浄し、中性にする。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによる精製の後、粗生成物を得、これをアセトンから再結晶化する。

【0087】

融点：133~135 (アセトン)

$d_4 = +244^\circ$ (CHCl₃)

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.40 (s, 3H, H-18), 3.25 (t, 1H, J=8.0 Hz, 17 -H), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 4.41 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-11), 5.78 (s, 1H, H-4), 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz 芳香族化合物プロトン), 7.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 9.96 (s, 1 H, CH=O)。

【0088】

例6：4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム：

例1に類似して、ピリジン中、4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及びヒドロキシルアミノ塩酸塩から生成する。

融点：157 (分解、エーテル)

$d_4 = +175^\circ$ (CHCl₃)

CDCl₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.53 (s, 3H, H-18), 1.25 (s, 3H, 17 -

10

20

30

40

50

CH₃), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 7.17 and 7.47 (2d, 4H, J= 8.0 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 8.08 (s, 1 H, CH=N-).

【0089】

出発化合物の生成:

781mgの4-(17-ヒドロキシ-17-メチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒドを、25mlのテトラヒドロフランに溶解し、そして356mgのN-ブロモスクシンイミドと共に混合する。その混合物を室温で2時間、攪拌し、次に200mlの氷水に注ぐ。沈殿物を濾過し、洗浄し、中性にし、そして乾燥する。分離用層クロマトグラフィーによる精製の後、475mgの4-(4'-プロモ-17-ヒドロキシ-17-メチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒドを、発
10

泡体として得、これを、ピリジン中、ヒドロキシアニモニウム塩酸塩と共に、例1に類似してオキシム化中に直接的に導入する。

CDCI₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.52 (s, 3H, H-18), 1.27 (s, 3H, 17-CH₃), 3.21 (2t, 1 H, OH), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 7.34 and 7.79 (2d, 4 H, J= 8.0 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H, CH=O)

。

【0090】

例7: 4-(4'-プロモ-17-メトキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒド-1(E)-オキシム:

例1に類似して、ピリジン中、4-(4'-プロモ-17-メトキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒド及びヒドロキシルアミノ塩酸塩から生成する。
20

融点: 145 (tert-ブチルメチルエーテル)

$\alpha_D = +198^\circ$ (CHCl₃)

CDCI₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.44 (s, 3H, H-18), 3.26 (t, 1 H, H-17a), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, H-11), 7.17 und 7.47 (2d, 4 H, J=8 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 8.08 (s, 2H, =NOH and CH=N-).

【0091】

出発化合物の生成:

例6に類似して、THF中、4-(17-メトキシ-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒド及びN-ブロモスクシンイミドから、淡黄色の発泡体を生成し、これを、オキシム化中に直接的に導入する。
30

CDCI₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.42 (s, 3H, H-18), 3.26 (t, 1H, H-17), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 7.34 and 7.79 (2d, 4 H, J=8Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H, CH=O).

【0092】

例8: 4-(4'-プロモ-17-ヒドロキシ-17-トリフルオロメチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒド-1(E)-オキシム:

例1に類似して、ピリジン中、4-(4'-プロモ-17-ヒドロキシ-17-トリフルオロメチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル)ベンズアルデヒド及びヒドロキシルアミノ塩酸塩から生成する。
40

融点: 198 - 203 (エーテル、n-ヘキサン)

$\alpha_D = +154^\circ$ (CHCl₃)

CDCI₃における¹H-NMRスペクトル[、ppm] 0.60 (s, 3H, H-18), 3.22 (2t, 1 H, OH), 4.44 (d, J=7.2Hz, 1H, H-11), 7.17 and 7.48 (2d, 4H, J= 8.0 and 8.8 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.88 (s, 1 H, NOH), 8.09 (s, 1H, CH=N-).

【0093】

出発化合物の生成:

4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 17 - トリフルオロメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド :

例 6 に類似して、THF中、4 - (17 - ヒドロキシ - 17 - トリフルオロメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及びN - プロモスクシンイミドから、淡黄色の発泡体を生成し、これを、オキシム化中に直接的に導入する。

CDCI₃における¹H - NMRスペクトル[、ppm] 0.59 (s, 3H, H-18), 3.22 (2t, 1 H, OH), 4.50 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-11), 7.35 and 7.80 (2d, 4H, J= 8.4 Hz, A, A', B, B' - 芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H, CH=O)。

【 0 0 9 4 】

4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド :

1gの 3 , 3 - ジメトキシ - 11 { [4 - (1 , 1 - エチレンジオキシ) メチル] フェニル } 5 - ヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オンを、30mlの無水THFに溶解し、1.0gの分子篩3Aと共に混合し、そしてアルゴン下で30分間、攪拌する。それを、0 に冷却し、1.5mlのトリフルオロメチルシランを滴下し、それを、さらに10分間、攪拌し、そして次に、1g、のテトラブチルアンモニウム弗化物を添加する。5 での10分後、反応溶液を、10mlの1NのHClの添加により分解する。それを室温にし、100mlの水及び酢酸エチルを、個々の場合、添加し、相を分離し、有機相を洗浄し、中性にし、硫酸ナトリウム上で乾燥し、有機相を濾過し、そして真空下での蒸発により濃縮する。アセトンを追加した後、1.05gの黄色の結晶が残る。アセトンからの再結晶化及びtert - ブチルメチルエーテルによる処理により、480mgの 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒドを得る。

【 0 0 9 5 】

融点 : 284 - 292 (アセトン)

$\rho = + 221^{\circ}$ (CHCl₃)

CDCI₃における¹H - NMRスペクトル[、ppm] 0.58 (s, 3H, H-18), 4.51 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-11), 5.81 (s, 1H, H-4), 7.38 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.81 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.97 (s, 1 H, CH=O)。

【 0 0 9 6 】

例 9 : 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル]オキシム :

例 4 に類似して、トルエン中、4 - (17 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム及びエチルイソシアネートから生成する。

【 0 0 9 7 】

融点 : 178 - 183 (アセトン)

$\rho = + 264^{\circ}$ (CHCl₃)

CDCI₃における¹H - NMRスペクトル[、ppm] 0.52 (s, 3H, H-18), 1.24 (t, 3H, CH₂CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 3.38 (m, 2H, CH₂), 4.45 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 6.24 (t, 1 H, NH), 7.28 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.59 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 8.30 (s, 1 H, CH=N-)。

【 0 0 9 8 】

例 10 : 4 - (17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

例 1 に類似して、ピリジン中、4 - (17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及びヒドロキシルアミノ塩酸塩から生成する。

融点 : 107 - 109 (アセトン)

$\rho = + 161^{\circ}$ (CHCl₃)

10

20

30

40

50

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.63 (s, 3H, H-18), 3.60 (d, 2H, J= 10, 4 Hz, CH_2), 3.79 (d, 2H, J= 9.6 Hz, CH_2), 4.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.18 and 7.48 (2d, 4 H, J= 8.4 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 8.09 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{N}-$), 8.27 (s, 1 H, NOH).

LC/MS : 484.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

【 0 0 9 9 】

出発化合物の生成 :

5mモルの 4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - オキソエストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、Corey, E. J. Chaykowsky, J. (J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 3782)に従って、DMF中、10mモルのトリメチルスルホニウムヨウ化物及び10mモルのカリウム - tert - ブタノレートと、室温で3時間以内、反応せしめ、スピロエポキシドを形成する。

【 0 1 0 0 】

1.98gの 4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17(S) - スピロエポキシ - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、30mlのジメチルホルムアミドに溶解し、そして約0 に冷却する。5mlの臭酸を添加した後、それを0 でさらに10分間、攪拌し、そして次にそのバッチを室温にする。1時間後、反応混合物を、400mlの炭酸水素ナトリウム水溶液中に攪拌し、それにより、淡黄色の沈殿物が沈降し、これを吸引し、洗浄し、中性にし、そして乾燥する。1.69gの 4 - (17 - ブロモメチル - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを得、これをクロマトグラフィーにより精製する。オキシム化中に直接的に導入される無色の発泡体を得る。

【 0 1 0 1 】

LC/MS : 469.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.61 (s, 3H, H-18), 2.33 (s, 1H, OH), 3.60 and 3.78 (2d, 2H, J=10, 4 Hz and J=10. 0 Hz, CH_2), 4.49 (d, J = 6.8 Hz, 1 H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 7.36 and 7.80 (2d, 4H, J=8.0 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$).

【 0 1 0 2 】

例11: 4 - [17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル]オキシム :

例4に類似して、トルエン/アセトン混合物(3:1)中、4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム及び3当量のエチルイソシアネートから生成する。

【 0 1 0 3 】

融点 : 127 分解から出発する (酢酸エチル)

$\text{D} = +263^\circ (\text{CHCl}_3)$

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.42 (s, 3H, H-18), 1.24 (t, 3H, CH_2CH_3), 1.74 (s, 1H, OH), 3.68 (t, 1H, H-17), 4.11 (q, 2H, $\text{EJ} = 21.6 \text{ Hz}$, CH_2Me), 4.40 (d, J=6.8 Hz, 1H, H-11), 5.78 (s, 1H, H-4), 6.24 (t, 1H, NH), 7.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.59 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 芳香族化合物プロトン), 8.29 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{N}-$).

【 0 1 0 4 】

例12: 4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 , 15 - トリエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

例1に類似して、ピリジン中、4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 , 15 - トリエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド及びヒドロキシルアミノ塩酸塩から生成する。

融点 : 229 - 231 (アセトン)

$\text{D} = +298^\circ (\text{CHCl}_3)$

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.54 (s, 3H, H-18), 1.63 (s, 1 H, OH), 4.36 (s, 1H, 17a), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-11), 5.72 (d, 1H, J = 6.4 Hz, オレフィン・プロトン), 5.79 (s, 1H, H-4), 5.93 (d, 1H, J 6.4 Hz, olefin. Proton), 7.19 and 7.48 (2d, 4H, J= 8.4 and 8.8 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.61 (s, 1 H, NOH), 8.09 (s, 1 H, CH=N-).

【0105】

出発化合物の生成：

4.8gの 3, 3 - ジメトキシ - 11 - {[4 - (1, 1 - エチレンジオキシ)メチル] - フェニル} - 5 - ヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 17 - オンを、180mlのTHFに溶解する。 - 70 で、THF/ヘプタン/エチルベンゼン中、リチウムジイソプロピルアミドの2M溶液15ml 及び5.1mlのトリメチルクロロシランを、アルゴン保護下で連続的に滴下する。それを室温にし、炭酸水素ナトリウム水溶液中に攪拌し、酢酸エチルにより抽出し、そして通常通りに操作する。4 - (3, 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - トリメチルシリルオキシ - エストラ - 9, 15 - ジエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、黄色の発泡体として単離する。6.1gの粗生成物を、50mlのアセトニトリルに溶解し、2.47gのパラジウム(II) - アセテートと共に混合し、室温で4時間、攪拌し、珪藻土上で濾過し、蒸発により濃縮し、クロマトグラフィー処理し、そしてtert - ブチルメチルエーテルから再結晶化する。

【0106】

この場合に得られる4 - (3, 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - オキシエストラ - 9, 15 - ジエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド - エチレンアセタール961mgを、5mlのメタノールに溶解し、 - 10 に冷却し、そして30mgの炭酸水素ナトリウム及び次に、745mgの $\text{CeCl}_3 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 及び348mgの硼水素化ナトリウムと共に、20mlのメタノールにおいて混合する。20分後、それを氷水中に攪拌し、4 - (5, 17 - ジヒドロキシ - 3, 3 - ジメトキシ - エストラ - 9, 15 - ジエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを吸引し、水により再び洗浄し、そしてアセトンに溶解する。1mlの水及び150mgのp - トルエンスルホン酸を添加した後、保護基を切除し、そして2時間後、氷水中に攪拌する。4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4, 9, 15 - トリエン - 11 - イル)ベンズアルデヒドを吸入し、乾燥し、そしてクロマトグラフィー処理の後、アセトンから再結晶化する。

【0107】

融点：180 - 183 (アセトン)

$d_4^{20} = +162^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.53 (s, 3H, H-18), 1.63 (s, 1H, OH), 4.37 (s, 1H, H-17), 4.50 (d, 1H J= 7.6 Hz, H-11), 5.72 (d, 1 H, オレフィン・プロトン), 5.80 (s, 1H, H-4), 5.93 (d, 1H, J= 7.67 Hz, オレフィン・プロトン), 7.36 and 7.80 (2d, 4H, J=8.0 Hz and 8.8 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H, CH=O).

【0108】

例13：4 - (17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル)ベンズアルデヒド - 1 - (E)オキシム：

528mgの4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル)ベンズアルデヒドを、例3に従って、アセチル化し、そして例1に従ってオキシム化する。

融点：158 - 161 (分解、アセトン)

$d_4^{20} = +155^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.48 (s, 3H, H-18), 2.04 (s, 3H, COCH_3), 4.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-11), 4.62 (t, 1H J= 7.6 Hz, H17), 7.16 and 7.49 (2d, 4H, J= 8.0 and 8.8 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.92 (s, 1H, NOH), 8.10 (s, 1H, CH=N-).

10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

例 14: 4 - (17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 - (E) - O - アセチルオキシム :

100mgの 4 - (17 - アセトキシ - 4 - ブロモ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシムを、例 3 に従ってアセチル化する。

融点 : 114 - 118 (ジエチルエーテル / n - ヘキサン)

$d_4 = +147^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル [、 ppm] 0.45 (s, 3H, H-18), 2.03 and 2.23 (2s, 2 x 3H, 2x COCH_3), 4.37 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, H-11), 4.62 (t, 1H, J=8.4 Hz, H-17), 7.22 and 7.65 (2d, 4H, J= 8.0 Hz, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 8.32 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$ -)。 10

【 0 1 1 0 】

例 15: 4 - (17 - エトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

ピリジン中、4 - (17 - エトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) アセトアルデヒド及びヒドロキシアミン塩酸塩から、例 1 に従って生成する。

融点 : 100 - 103 (アセトン)

$d_4 = +256^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル [、 ppm] 0.44 (s, 3H, H-18), 1.71 (t, 3H, CH_2CH_3) 3.33 (t, 1H, J=8.0 Hz, 17 -H), 3.5 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.34 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-11), 5.77 (s, 1 H, H-4), 7.20 (d, 2H, J = 8.0 Hz芳香族化合物プロトン), 7.48 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.69 (s, 1 H NOH), 8.10 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{N}$ -)。 20

【 0 1 1 1 】

出発化合物の生成 :

例 5 に類似して、THF中、4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 , 17 - ジヒドロキシ - エステル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - ネオペンチルアセタール、臭化エチル及びカリウム - tert - ブタノレートから、4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 17 - エトキシ - 5 - ヒドロキシ - エステル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - ネオペンチルアセタールを形成する。 30

融点 : 161 - 168 (メタノール)

$d_4 = +15^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル [、 ppm] 0.36 (s, 3H, H-18), 0.86 and 1.03 (2s ; 3H, 3-アセタール CH_3), 1.14 (t, 3H, CH_2CH_3) 3.26 (t, 1H, J=8.0 Hz, 17 -H), 3.3 (2s, 6H, 2x OCH_3), 3.48 - 3.57 (m, 6H, 3 x CH_2), 4.22 (d, 1H, H-11), 4.39 [s, 1H, $\text{CH}-(\text{OR})_2$], 5.35 (s, 1H, OH), 7.21 (d, 2H, J = 8.0 Hz芳香族化合物プロトン), 7.31 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン)。 40

【 0 1 1 2 】

続く加水分解により、4 - (17 - エトキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを形成する。 40

融点 : 149 - 152 (tert - ブチルメチルエーテル)

$d_4 = +216^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル [、 ppm] 0.42 (s, 3H, H-18), 1.16 (t, 3H, エチル- CH_3), 3.31 (t, 1H, J=8.4 Hz, 17 -H), 3.48 (q, 2H, CH_2CH_3), 4.40 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-11), 5.78 (s, 1 H, H-4), 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 8.96 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$)。 50

【 0 1 1 3 】

例 16: 4 - (17 - ベンゾイルオキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

例 3 に類似して、ピリジン中、4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及び塩化ベンゾイルから、例 1 に従って生成する。

融点 : 132 - 133 (アセトン)

$d_D = +219^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.61 (s , 3H , H-18) , 4.38 (d , J=7.6 Hz , 1H , H-11) , 4.89 (t , 1H , 17 -H) , 5.79 (s , 1H , H-4) , 7.19 (d , 2H , J = 8.4 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 7.40-7.55 (m , 5H , 芳香族化合物) 7.99 (d , 2H , J = 8.0 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 8.09 (s , 1 H , CH=N-) 。

【 0 1 1 4 】

10

例 17 : 4 - (17 - ベンジルオキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

例 1 に類似して、ピリジン中、4 - (17 - ベンジルオキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及びヒドロキシアミノ塩酸塩から生成する。

融点 : 103 - 109 (アセトン)

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.51 (s , 3H , H-18) , 3.42 (t , J=8.0 Hz , H-17) , 4.33 (d , J=7.6 Hz , 1H , H-11) , 4.49 (q , 2H , PhCH_2) , 5.76 (s , 1H , H-4) , 7.19 (d , 2H , J = 8.0 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 7.25-7.34 (m , 5H , 芳香族化合物) 7.48 (d , 2H , J = 8.4 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 8.09 (s , 1 H , CH=N-) 。

20

【 0 1 1 5 】

出発材料の生成 :

790mg の 4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 , 17 - ジヒドロキシ - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - ネオベンチルケタールと、1ml の臭化ベンジルとを 675mg のカリウム tert - ブタノレートの存在下で 15ml のトルエンにおいて、例 5 に従って反応せしめる。粗生成物を、8ml のアセトン及び 100mg の p - トルエンスルホン酸下で 3 時間以内、加水分解し、4 - (17 - ベンジルオキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを得る。

融点 : 83 - 87 (アセトン)

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.48 (s , 3H , H-18) , 3.42 (t , 1H , H-17) , 4.39 (d , J=7.6 Hz , 1H , H-11) , 4.52 (q , 2H , J= 12.0 Hz , J= 35.6 Hz , CH_2Ph) , 5.77 (s , 1 H , H-4) , 7.29-7.35 (m , 5H , 芳香族化合物) , 7.36 (d , 2H , J = 8.4 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 7.80 (d , 2H , J = 8.0 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 9.96 (s , 1H , CH=O) 。

30

【 0 1 1 6 】

例 18 : 4 - (17 - メトキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - [(N - エチル) - カルボニル] オキシム :

例 1 に類似して、トルエン中、4 - (17 - メトキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム及びエチルイソシアネートから生成する。

40

融点 : 175 - 176

$d_D = +291^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.42 (s , 3H , H-18) , 1.23 (t , 3H , エチル) , 3.25 (t , 1H , H-17) , 3.34 (s , 3H , OCH_3) , 3.37 (q , 2H , CH_2CH_3) , 4.38 (d , J= 7.6 Hz , 1 H , H-11) , 5.78 (s , 1H , H-4) , 6.21 (t , 1H , NH) , 7.26 (d , 2H , J = 8.4 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 7.58 (s , 2H , J = 8.0 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 8.28 (s , 1H , CH=N-) 。

【 0 1 1 7 】

例 19 : 4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - 1 (E) - オキシム :

50

例 1 に類似して、ピリジン中、4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒド及びヒドロキシアミノ塩酸塩から生成する。

融点 : 273 から出発する (分解、エーテル)

$d_4 = +209^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.44 (s , 3H , H-18) , 3.68 (t , 1H , H-17) , 4.36 (d , J = 6.8 Hz , 1H , H-11a) , 7.17 and 7.47 (2d , 4H , J = 8.0 Hz , A , A' , B B' - 芳香族化合物プロトンのシステム) , 8.09 (s , 1 H , CH=N-) , 8.35 (s , 1 H , NOH) 。

【 0 1 1 8 】

出発化合物の生成 :

10

4 - (17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドと NBS とを、THF において例 5 に従って反応せしめ、4 - (4' - ブロモ - 17 - ヒドロキシ - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル) ベンズアルデヒドを形成し、そしてクロマトグラフィーにより精製する。精製された生成物を、オキシム化中に直接的に導入する。

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.52 (s , 3H , H-18) , 1.27 (s , 3H , 17a- CH_3) , 3.21 (2t , 1 H , OH) , 4.41 (d , J = 7.2 Hz , 1H , H-11) , 7.34 and 7.79 (2d , 4 H , J = 8.0 Hz , A , A , B , B - 芳香族化合物プロトンのシステム) , 9.96 (s , 1 H , CH=O) 。

【 0 1 1 9 】

例 20 : 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - ヒドロキシメチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル] オキシム :

20

1.5g の 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (テトラヒドロヒドロピラノイルオキシ) メチル - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル] オキシムを、30mg の氷酢酸に溶解し、そして 50 で 24 時間、攪拌する。次に、それを、炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルにより抽出し、そして結晶性残渣 (1.33g) を、トルエン / アセトン混合物を用いて、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【 0 1 2 0 】

融点 : 164 - 166 (アセトン)

30

$d_4 = +258^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H - NMR スペクトル [、 ppm] 0.55 (s , 3H , H-18) , 1.23 (t , 3H , CH_2CH_3) , 1.62 (s , 3H , CH_3) , 3.37 (m , 2H , CH_2) , 3.35 and 3.79 (2d , 2H , J = 10.8 Hz , CH_2OH) , 4.42 (d , J = 7.2 Hz , 1H , H-11) , 5.78 (s , 1H , H-4) , 7.26 (d , 2H , J = 8.0 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 7.58 (d , 2H , J = 8.0 Hz , 芳香族化合物プロトン) , 8.28 (s , 1H , CH-NOR) 。

【 0 1 2 1 】

出発化合物の生成 :

段階 1 :

例 9 に類似して、4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - オキシエストラ - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - (S) - スピロエポキシ - エストラ - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールに転換する。

40

19.4g の 4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシ - 17 - (S) - スピロエポキシ - エストラ - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、250ml の N - メチル - 2 - ピロリドンに溶解する。145ml の 2N の水性水酸化ナトリウムを添加し、それを 100 に 2 時間、加熱し、冷却し、そして 250ml の 10% 塩化アンモニウム水溶液に滴下する。酢酸エチルによる抽出した後、有機相を洗浄し、中性にし、乾燥し、そして真空蒸発する。

【 0 1 2 2 】

50

19.5g (収率65%) の 4 - (3 , 3 - ジメトキシ - 5 , 17 - ジヒドロキシ - 17 - ヒドロキシメチル - エストル - 9 - エン - 11 - イル) ベンズアルデヒド - エチレンアセタールを、粗生成物として得る。

$\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.47 (s, 3H, H-18), 3.21 and 3.22 (2s, 3H, OCH_3), 3.40 and 3.74 (2d, 2H, $J=10$, 8 Hz, CH_2OH), 4.07 (m, 4H, エチレンアセタール), 4.42 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H-11), 5.76 (s, 1H, ベンズアルデヒドアセタール), 7.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 芳香族化合物プロトン)。

【 0 1 2 3 】

この生成物を、120mlのテトラヒドロフランに溶解し、12mlの水及び5.3gのp - トルエン
スルホン酸と共に混合し、そして室温で4時間、攪拌する。次に、その溶液を、炭酸水素
ナトリウム水溶液により中性にし、そして8.5gの 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (ヒド
ロキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド
を、淡黄色の発泡体として単離し、これを、通常使用される作業工程に従って、酢酸エチ
ルを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製する (収率65%) 。

融点 : 116 - 123 (アセトン)

$d = +185^\circ$ (CHCl_3)

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.60 (s, 3H, H-18), 3.43 and 3.79 (2d, 2H, $J=10$, 8 Hz, CHO), 4.32 (d, $J=7.4$ Hz, 1H, H-11), 5.74 (s, 1H, H-4), 6.67 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.00 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 芳香族化合物
プロトン) 9.98 (CHO)。

【 0 1 2 4 】

段階 2 :

5.4gの 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (ヒドロキシメチル) - 3 - オキソエストラ -
4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒドを、16.9mlの 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ピ
ラン及び335mgのピリジニウム - 4 - トルエンスルホネートと、50mlの塩化メチレンにお
いて室温で1時間以内、反応せしめる。次に、前記溶液を、100mlの飽和炭酸水素ナトリ
ウム水溶液において攪拌し、塩化メチレンにより抽出し、有機溶液を洗浄し、中和し、硫
酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下での蒸発により濃縮する。4 - [1
7 - ヒドロキシ - 17 - (テトラヒドロキシピラニルオキシ)メチル - 3 - オキソエス
トラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド及び4 - [17 - テトラヒドロキシ
ピラニルオキシ - 17 - (テトラヒドロキシピラニルオキシ)メチル - 3 - オキソエス
トラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒドから成る混合物7.3gを得る。トルエ
ン/アセトングラジエントを用いてのシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー処
理の後、4.7gの 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (テトラヒドロキシピラニルオキシ)メ
チル - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒドを単離する
。

【 0 1 2 5 】

LC/MS純度 : 491 ($M^+ + 1$) 99% 表面積 (異性体混合物、THP - モノエーテル87% 及び12
%) 。

CDCl_3 における ^1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.53 (s, 3H, H-18), 4.44 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-11), 4.56 and 4.60 (2t, 2H, CH_2OH), 5.79 (s, 1H, H-4), 7.36 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.79 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 芳香族化合物プロトン) 9.95 (CHO)。

【 0 1 2 6 】

段階 3 :

例 1 に類似して、4.8gの 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (テトラヒドロキシピラニル
オキシ)メチル - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]ベンズアルデヒド
オキシムを、45mlのピリジン中、4.75gの 4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (テトラヒドロ
キシピラニルオキシ) - メチル - 3 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル]

10

20

30

40

50

ベンズアルデヒド及び603mgのヒドロキシルアミノ塩酸塩から得、これを、トルエン/アセトングラジエントを用いて、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【0127】

LC/MS純度：491 ($M^+ + 1$) 99% 表面積 (異性体混合物、THP - モノエーテル93% 及び 6%)。

$CDCl_3$ における 1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.88 (s, 3H, H-18), 4.44 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-11), 4.55 and 4.60 (2t, 2H, CH_2OH), 5.77 (s, 1H, H-4), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.46 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, 芳香族化合物プロトン) 8.09 ($CH=NOH$)。 10

【0128】

段階4：

例4に類似して、1.54gの4-[17-ヒドロキシ-17-(テトラヒドロピラニルオキシ)メチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-[0-(エチルアミノ)-カルボニル]オキシムを、トルエン中、1.32gの4-[17-ヒドロキシ-17-(テトラヒドロキシピラニルオキシ)-メチル-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド及びエチルイソシアネートから得、これを、さらに精製しないで、最終段階において使用する。

$CDCl_3$ における 1H -NMRスペクトル[、ppm] 0.55 (s, 3H, H-18), 1.23 (t, 3H, CH_2CH_3), 3.4 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.44 (m, 1H, H-11), 4.6 and 4.90 (2m, 2H, CH_2OR), 5.77 (s, 1H, H-4), 6.22 (s, 1H, NH), 7.26 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, 芳香族化合物プロトン), 7.57 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, 芳香族化合物プロトン) 8.29 ($CH=NOR$)。 20

【図面の簡単な説明】

【0129】

(原文に記載無し)

【図1】

【図2】

Fig. 1

テンジクネズミへの皮下投与の後の抗黄体融解活性に対する試験

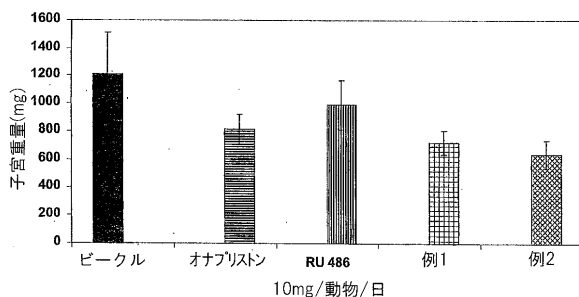
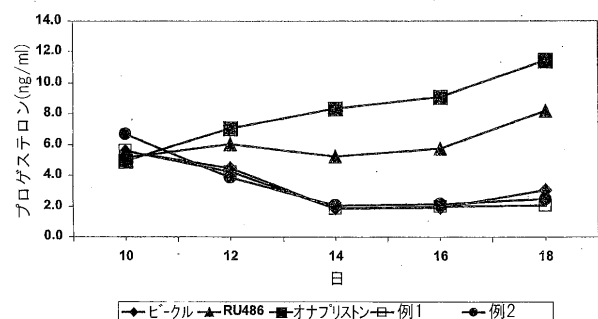


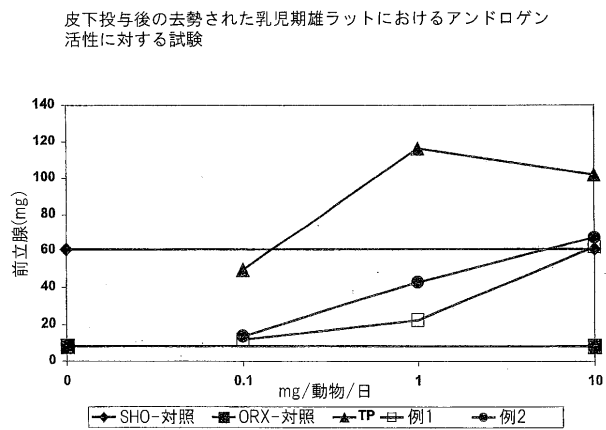
Fig. 2

テンジクネズミへの皮下投与の後の抗黄体融解活性に対する試験



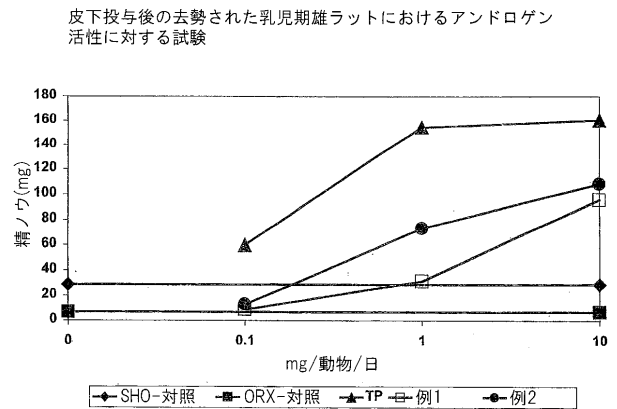
【図 3】

Fig. 3



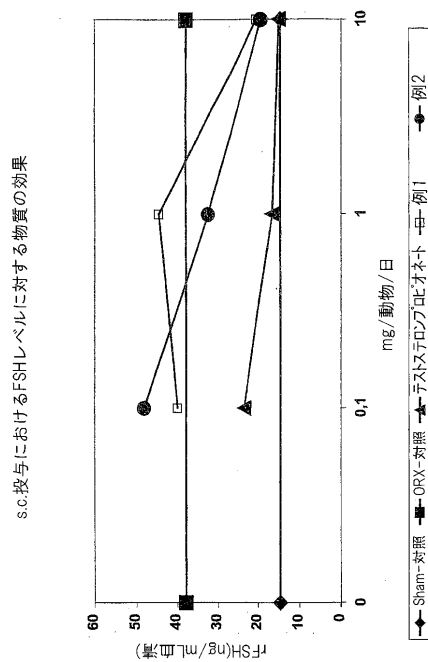
【図 4】

Fig. 4



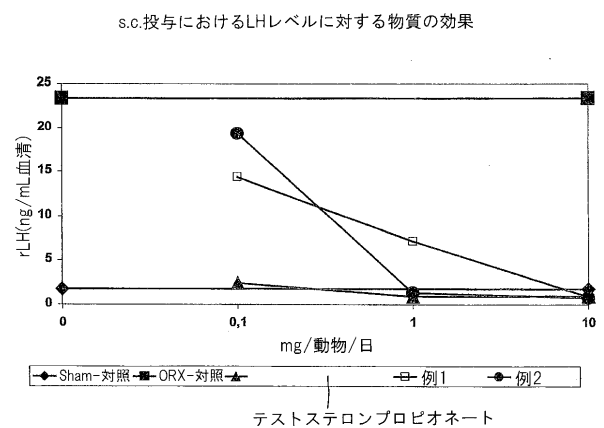
【図 5】

Fig. 5



【図 6】

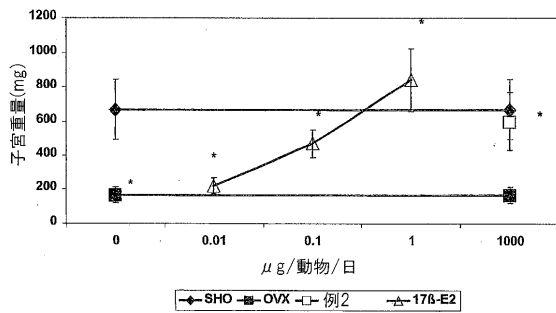
Fig. 6



【図 7】

Fig. 7

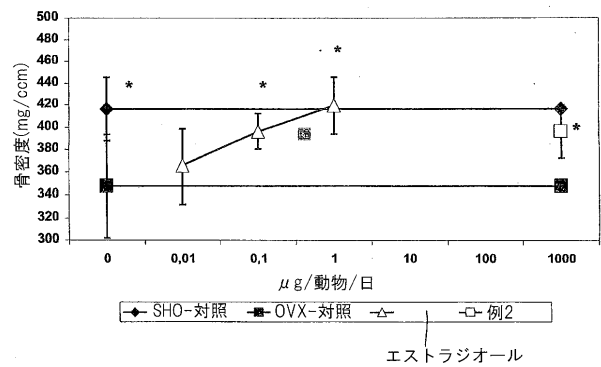
28日間にわたってのs.c.投与(Alzetポンプ)後の骨保護作用に対する試験



【図 8】

Fig. 8

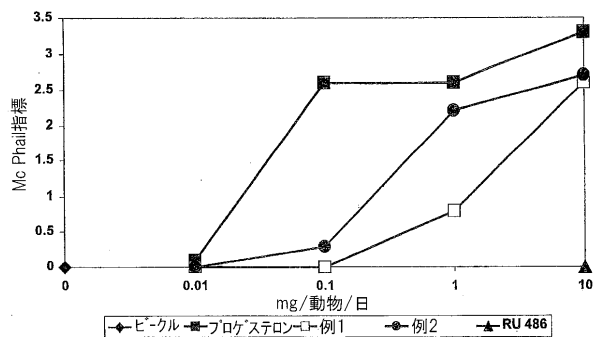
s.c.投与後の骨保護作用に対する試験:



【図 9】

Fig. 9

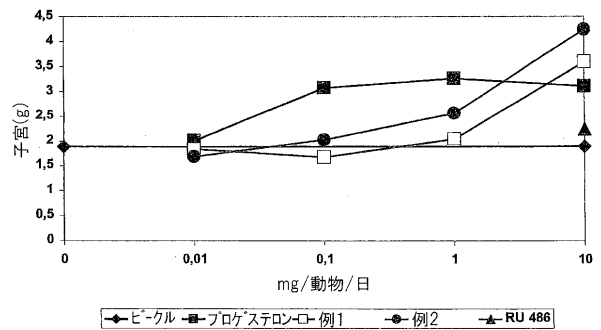
乳児期ウサギにおけるゲスタゲン試験(Mc Phail試験)



【図 10】

Fig. 10

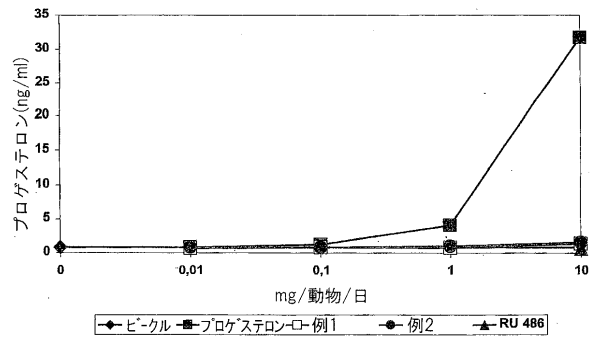
乳児期ウサギにおけるゲスタゲン試験(Mc Phail試験)



【図 11】

Fig. 11

乳児期ウサギにおけるゲスタゲン試験(Mc Phail試験)(14日目)



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationa	lication No
PCT/EP 03/08572	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P5/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 648 778 A (JENAPHARM GMBH) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application page 9, line 51 -page 10, line 5; claim 1	1-16
X	EP 0 909 764 A (JENAPHARM GMBH) 21 April 1999 (1999-04-21) cited in the application page 5, line 1 -page 5, line 23; claim 8	1
Y	WO 01 44267 A (SCHUBERT GERD ;TORNUS INGO (DE); JENAPHARM GMBH (DE); KAUFMANN GUE) 21 June 2001 (2001-06-21) cited in the application claims 1,13; tables 1,2	1-16
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2003

Date of mailing of the international search report

04/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wörth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Interna plication No
 PCT/EP 03/08572

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 45023 A (KAUFMANN GUENTHER ;RING SVEN (DE); SCHUBERT GERD (DE); ELGER WALTER) 10 September 1999 (1999-09-10) cited in the application claims 1,20; tables 1-3 ---	1-16
Y	EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH) 19 April 1995 (1995-04-19) claim 1; tables 1,2 ---	1-16
Y	DE 35 04 421 A (SCHERING AG) 7 August 1986 (1986-08-07) claims 1,22; tables 1,2 ---	1-16
Y	WO 01 15679 A (SCHUBERT GERD ;ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR) 8 March 2001 (2001-03-08) page 6, line 3 -page 6, line 15; claims 1-4 ---	1-16
Y	WO 01 34126 A (SCHUBERT GERD ;ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR) 17 May 2001 (2001-05-17) page 5, line 12 -page 6, line 2; claims 1,2,7 ---	1-16
Y	WO 01 26603 A (SCHUBERT GERD ;ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR) 19 April 2001 (2001-04-19) page 10, line 4 -page 10, line 20; claims 1,10 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No.
 PCT/EP 03/08572

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0648778	A	19-04-1995	DE 4332283 A1	13-04-1995
			US 5693628 A	02-12-1997
			AT 156835 T	15-08-1997
			AU 682195 B2	25-09-1997
			AU 7035094 A	30-03-1995
			CA 2130516 A1	21-03-1995
			CZ 9401970 A3	12-04-1995
			DE 59403717 D1	18-09-1997
			DK 648778 T3	30-03-1998
			EP 0648778 A2	19-04-1995
			ES 2108371 T3	16-12-1997
			FI 943687 A	21-03-1995
			GR 3025160 T3	27-02-1998
			HU 68029 A2	29-05-1995
			JP 2753562 B2	20-05-1998
			JP 7149789 A	13-06-1995
			KR 175687 B1	01-04-1999
			NO 942953 A	21-03-1995
			NZ 264229 A	27-04-1995
			PL 305092 A1	03-04-1995
			RU 2137777 C1	20-09-1999
			SK 95794 A3	12-04-1995
EP 0909764	A	21-04-1999	DE 19745085 A1	15-04-1999
			AT 185145 T	15-10-1999
			DE 59800034 D1	04-11-1999
			EP 0909764 A1	21-04-1999
WO 0144267	A	21-06-2001	DE 19961219 A1	19-07-2001
			AU 2507601 A	25-06-2001
			WO 0144267 A1	21-06-2001
			EP 1237903 A1	11-09-2002
			JP 2003517001 T	20-05-2003
WO 9945023	A	10-09-1999	DE 19809845 A1	09-09-1999
			AT 237627 T	15-05-2003
			AU 749163 B2	20-06-2002
			AU 3406799 A	20-09-1999
			BG 104712 A	28-02-2001
			BR 9908458 A	14-11-2000
			CA 2322471 A1	10-09-1999
			CN 1291990 T	18-04-2001
			CZ 20003125 A3	16-01-2002
			WO 9945023 A1	10-09-1999
			DE 59905075 D1	22-05-2003
			DK 1060187 T3	11-08-2003
			EA 2766 B1	29-08-2002
			EE 200000500 A	15-02-2002
			EP 1060187 A1	20-12-2000
			HU 0100962 A2	28-09-2001
			JP 2002505335 T	19-02-2002
			NO 20004362 A	31-10-2000
			NZ 506048 A	30-05-2003
			PL 342449 A1	04-06-2001
			SK 13052000 A3	06-11-2001
			TR 200002506 T2	21-12-2000
			US 6365582 B1	02-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No
PCT/EP 03/08572

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0648779	A	19-04-1995	DE 4332284 A1	23-03-1995
			AT 149513 T	15-03-1997
			AU 682373 B2	02-10-1997
			AU 7035194 A	30-03-1995
			CA 2130515 A1	21-03-1995
			CZ 9401969 A3	12-04-1995
			DE 59401919 D1	10-04-1997
			DK 648779 T3	15-09-1997
			EP 0648779 A2	19-04-1995
			ES 2102144 T3	16-07-1997
			FI 943688 A	21-03-1995
			GR 3023644 T3	29-08-1997
			HU 68315 A2	28-06-1995
			JP 2696672 B2	14-01-1998
			JP 7149790 A	13-06-1995
			KR 190775 B1	01-06-1999
			NO 942952 A	21-03-1995
			NZ 264228 A	27-04-1995
			PL 305091 A1	03-04-1995
			RU 2130944 C1	27-05-1999
			SK 95894 A3	12-04-1995
DE 3504421	A	07-08-1986	DE 3504421 A1	07-08-1986
			AT 45956 T	15-09-1989
			AU 580843 B2	02-02-1989
			AU 5291386 A	14-08-1986
			CA 1310630 C	24-11-1992
			CN 86100994 A ,B	08-10-1986
			DD 261166 A5	19-10-1988
			DE 3665307 D1	05-10-1989
			DK 56086 A ,B,	08-08-1986
			EP 0190759 A2	13-08-1986
			ES 8701778 A1	01-03-1987
			FI 860559 A ,B,	08-08-1986
			GR 860342 A1	03-06-1986
			HU 40453 A2	28-12-1986
			IE 58149 B1	14-07-1993
			IL 77762 A	18-08-1992
			JP 1749287 C	08-04-1993
			JP 4037080 B	18-06-1992
			JP 61183296 A	15-08-1986
			NO 860425 A ,B,	08-08-1986
			NO 864209 A ,B,	08-08-1986
			NZ 214998 A	28-06-1989
			PT 81969 A ,B	01-03-1986
			US 5089635 A	18-02-1992
			ZA 8600936 A	24-09-1986
WO 0115679	A	08-03-2001	AU 6946600 A	26-03-2001
			BG 106442 A	30-09-2002
			BR 0014161 A	21-05-2002
			CA 2382580 A1	08-03-2001
			CZ 20020704 A3	12-02-2003
			EE 200200104 A	15-04-2003
			EP 1229906 A2	14-08-2002
			HU 0202429 A2	28-10-2002
			LT 2002031 A ,B	25-02-2003
			NO 20020999 A	14-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 03/08572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115679	A	SI 20852 A	31-10-2002
		SK 2992002 A3	02-07-2002
		WO 0115679 A2	08-03-2001
WO 0134126	A 17-05-2001	AU 3633201 A	06-06-2001
		BG 106443 A	30-09-2002
		BR 0013710 A	07-05-2002
		CA 2383659 A1	17-05-2001
		CZ 20020706 A3	16-10-2002
		EE 200200102 A	15-04-2003
		HU 0202460 A2	28-12-2002
		JP 2003513908 T	15-04-2003
		LT 2002037 A , B	25-11-2002
		NO 20021000 A	14-03-2002
		SI 20851 A	31-10-2002
		SK 2972002 A3	02-07-2002
		WO 0134126 A2	17-05-2001
WO 0126603	A 19-04-2001	AU 3215001 A	23-04-2001
		BG 106441 A	30-09-2002
		BR 0013711 A	07-05-2002
		CA 2383650 A1	19-04-2001
		CN 1384748 T	11-12-2002
		CZ 20020707 A3	13-11-2002
		EE 200200103 A	15-04-2003
		HU 0202515 A2	28-12-2002
		WO 0126603 A2	19-04-2001
		JP 2003511399 T	25-03-2003
		LT 5001 B	25-03-2003
		NO 20020998 A	14-03-2002
		SI 20853 A	31-10-2002
		SK 2982002 A3	02-07-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internal Aktenzeichen
 PCT/EP 03/08572

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P5/24		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07J A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 648 778 A (JENAPHARM GMBH) 19. April 1995 (1995-04-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 51 -Seite 10, Zeile 5; Anspruch 1	1-16
X	EP 0 909 764 A (JENAPHARM GMBH) 21. April 1999 (1999-04-21) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 1 -Seite 5, Zeile 23; Anspruch 8	1
Y	WO 01 44267 A (SCHUBERT GERD ;TORNUS INGO (DE); JENAPHARM GMBH (DE); KAUFMANN GUE) 21. Juni 2001 (2001-06-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,13; Tabellen 1,2	1-16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. Oktober 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 04/11/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Wörth, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. — Dokumentenzeichen

PCT/EP 03/08572

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 45023 A (KAUFMANN GUENTHER ;RING SVEN (DE); SCHUBERT GERD (DE); ELGER WALTER) 10. September 1999 (1999-09-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,20; Tabellen 1-3 ----	1-16
Y	EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH) 19. April 1995 (1995-04-19) Anspruch 1; Tabellen 1,2 ----	1-16
Y	DE 35 04 421 A (SCHERING AG) 7. August 1986 (1986-08-07) Ansprüche 1,22; Tabellen 1,2 ----	1-16
Y	WO 01 15679 A (SCHUBERT GERD ;ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR) 8. März 2001 (2001-03-08) Seite 6, Zeile 3 -Seite 6, Zeile 15; Ansprüche 1-4 ----	1-16
Y	WO 01 34126 A (SCHUBERT GERD ;ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR) 17. Mai 2001 (2001-05-17) Seite 5, Zeile 12 -Seite 6, Zeile 2; Ansprüche 1,2,7 ----	1-16
Y	WO 01 26603 A (SCHUBERT GERD ;ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR) 19. April 2001 (2001-04-19) Seite 10, Zeile 4 -Seite 10, Zeile 20; Ansprüche 1,10 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale	Anzeichen
PCT/EP 03/08572	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0648778	A	19-04-1995	DE 4332283 A1 13-04-1995
			US 5693628 A 02-12-1997
			AT 156835 T 15-08-1997
			AU 682195 B2 25-09-1997
			AU 7035094 A 30-03-1995
			CA 2130516 A1 21-03-1995
			CZ 9401970 A3 12-04-1995
			DE 59403717 D1 18-09-1997
			DK 648778 T3 30-03-1998
			EP 0648778 A2 19-04-1995
			ES 2108371 T3 16-12-1997
			FI 943687 A 21-03-1995
			GR 3025160 T3 27-02-1998
			HU 68029 A2 29-05-1995
			JP 2753562 B2 20-05-1998
			JP 7149789 A 13-06-1995
			KR 175687 B1 01-04-1999
			NO 942953 A 21-03-1995
			NZ 264229 A 27-04-1995
			PL 305092 A1 03-04-1995
			RU 2137777 C1 20-09-1999
			SK 95794 A3 12-04-1995
EP 0909764	A	21-04-1999	DE 19745085 A1 15-04-1999
			AT 185145 T 15-10-1999
			DE 59800034 D1 04-11-1999
			EP 0909764 A1 21-04-1999
WO 0144267	A	21-06-2001	DE 19961219 A1 19-07-2001
			AU 2507601 A 25-06-2001
			WO 0144267 A1 21-06-2001
			EP 1237903 A1 11-09-2002
			JP 2003517001 T 20-05-2003
WO 9945023	A	10-09-1999	DE 19809845 A1 09-09-1999
			AT 237627 T 15-05-2003
			AU 749163 B2 20-06-2002
			AU 3406799 A 20-09-1999
			BG 104712 A 28-02-2001
			BR 9908458 A 14-11-2000
			CA 2322471 A1 10-09-1999
			CN 1291990 T 18-04-2001
			CZ 20003125 A3 16-01-2002
			WO 9945023 A1 10-09-1999
			DE 59905075 D1 22-05-2003
			DK 1060187 T3 11-08-2003
			EA 2766 B1 29-08-2002
			EE 200000500 A 15-02-2002
			EP 1060187 A1 20-12-2000
			HU 0100962 A2 28-09-2001
			JP 2002505335 T 19-02-2002
			NO 20004362 A 31-10-2000
			NZ 506048 A 30-05-2003
			PL 342449 A1 04-06-2001
			SK 13052000 A3 06-11-2001
			TR 200002506 T2 21-12-2000
			US 6365582 B1 02-04-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Patente
PCT/EP 03/08572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0648779 A	19-04-1995	DE 4332284 A1	23-03-1995
		AT 149513 T	15-03-1997
		AU 682373 B2	02-10-1997
		AU 7035194 A	30-03-1995
		CA 2130515 A1	21-03-1995
		CZ 9401969 A3	12-04-1995
		DE 59401919 D1	10-04-1997
		DK 648779 T3	15-09-1997
		EP 0648779 A2	19-04-1995
		ES 2102144 T3	16-07-1997
		FI 943688 A	21-03-1995
		GR 3023644 T3	29-08-1997
		HU 68315 A2	28-06-1995
		JP 2696672 B2	14-01-1998
		JP 7149790 A	13-06-1995
		KR 190775 B1	01-06-1999
		NO 942952 A	21-03-1995
		NZ 264228 A	27-04-1995
		PL 305091 A1	03-04-1995
		RU 2130944 C1	27-05-1999
		SK 95894 A3	12-04-1995
DE 3504421 A	07-08-1986	DE 3504421 A1	07-08-1986
		AT 45956 T	15-09-1989
		AU 580843 B2	02-02-1989
		AU 5291386 A	14-08-1986
		CA 1310630 C	24-11-1992
		CN 86100994 A ,B	08-10-1986
		DD 261166 A5	19-10-1988
		DE 3665307 D1	05-10-1989
		DK 56086 A ,B,	08-08-1986
		EP 0190759 A2	13-08-1986
		ES 8701778 A1	01-03-1987
		FI 860559 A ,B,	08-08-1986
		GR 860342 A1	03-06-1986
		HU 40453 A2	28-12-1986
		IE 58149 B1	14-07-1993
		IL 77762 A	18-08-1992
		JP 1749287 C	08-04-1993
		JP 4037080 B	18-06-1992
		JP 61183296 A	15-08-1986
		NO 860425 A ,B,	08-08-1986
		NO 864209 A ,B,	08-08-1986
		NZ 214998 A	28-06-1989
		PT 81969 A ,B	01-03-1986
		US 5089635 A	18-02-1992
		ZA 8600936 A	24-09-1986
WO 0115679 A	08-03-2001	AU 6946600 A	26-03-2001
		BG 106442 A	30-09-2002
		BR 0014161 A	21-05-2002
		CA 2382580 A1	08-03-2001
		CZ 20020704 A3	12-02-2003
		EE 200200104 A	15-04-2003
		EP 1229906 A2	14-08-2002
		HU 0202429 A2	28-10-2002
		LT 2002031 A ,B	25-02-2003
		NO 20020999 A	14-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Kennzeichen
PCT/EP 03/08572

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0115679 A		SI 20852 A	31-10-2002
		SK 2992002 A3	02-07-2002
		WO 0115679 A2	08-03-2001
WO 0134126 A	17-05-2001	AU 3633201 A	06-06-2001
		BG 106443 A	30-09-2002
		BR 0013710 A	07-05-2002
		CA 2383659 A1	17-05-2001
		CZ 20020706 A3	16-10-2002
		EE 200200102 A	15-04-2003
		HU 0202460 A2	28-12-2002
		JP 2003513908 T	15-04-2003
		LT 2002037 A ,B	25-11-2002
		NO 20021000 A	14-03-2002
		SI 20851 A	31-10-2002
		SK 2972002 A3	02-07-2002
		WO 0134126 A2	17-05-2001
WO 0126603 A	19-04-2001	AU 3215001 A	23-04-2001
		BG 106441 A	30-09-2002
		BR 0013711 A	07-05-2002
		CA 2383650 A1	19-04-2001
		CN 1384748 T	11-12-2002
		CZ 20020707 A3	13-11-2002
		EE 200200103 A	15-04-2003
		HU 0202515 A2	28-12-2002
		WO 0126603 A2	19-04-2001
		JP 2003511399 T	25-03-2003
		LT 5001 B	25-03-2003
		NO 20020998 A	14-03-2002
		SI 20853 A	31-10-2002
		SK 2982002 A3	02-07-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/18	A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ヒリッシュ,アレクサンダー

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 3 イェナ,ヘルデルシュトラッセ 2 8

(72)発明者 エルゲル,バルター

ドイツ連邦共和国, 1 4 1 9 5 ベルリン,ショルレムメールアレー 1 2 ベー

(72)発明者 シューベルト,ゲルト

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 3 イェナ,ケーテ-コルビッツ-シュトラッセ 1 3

(72)発明者 シュナイダー,ビルギット

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 5 イェナ,ダマシュケベーク 1 9

(72)発明者 レッデルセン,グードルン

ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 9 イェナ,フリードリッヒ-エンゲルス-シュトラッセ 1 0

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA09 MA01 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA81

ZB26 ZC11

4C091 AA02 BB05 BB09 BB20 CC01 DD01 EE07 FF01 FF02 GG01

HH01 JJ01 KK05 LL01 MM03 NN01 PA09 PB01 QQ01