

(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.<sup>7</sup>

C07J 1/00

A61K 31/565

A61K 31/567

A61P 15/00

A61P 15/12

F 1

C07J 1/00

A61K 31/565

A61K 31/567

A61P 15/00

A61P 15/12

テーマコード(参考)

4 C086

4 C091

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) | (71) 出願人 | 300049958           |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年8月1日(2003.8.1)          |          | シエーリング アクチエンゲゼルシャフト |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成17年4月1日(2005.4.1)          |          | ドイツ連邦共和国 テー-13353 ベ |
| (86) 國際出願番号   | PCT/EP2003/008572            |          | ルリン ミューラーシュトラーセ 178 |
| (87) 國際公開番号   | W02004/014935                | (74) 代理人 | 100099759           |
| (87) 國際公開日    | 平成16年2月19日(2004.2.19)        |          | 弁理士 青木 篤            |
| (31) 優先権主張番号  | 102 36 405.2                 | (74) 代理人 | 100077517           |
| (32) 優先日      | 平成14年8月2日(2002.8.2)          |          | 弁理士 石田 敏            |
| (33) 優先権主張国   | ドイツ(DE)                      | (74) 代理人 | 100087871           |
| (31) 優先権主張番号  | 60/400,065                   |          | 弁理士 福本 積            |
| (32) 優先日      | 平成14年8月2日(2002.8.2)          | (74) 代理人 | 100087413           |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          | 弁理士 古賀 哲次           |
|               |                              | (74) 代理人 | 100108903           |
|               |                              |          | 弁理士 中村 和広           |

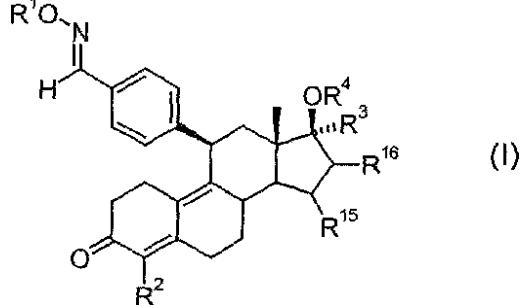
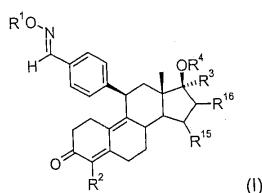
最終頁に続く

(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】

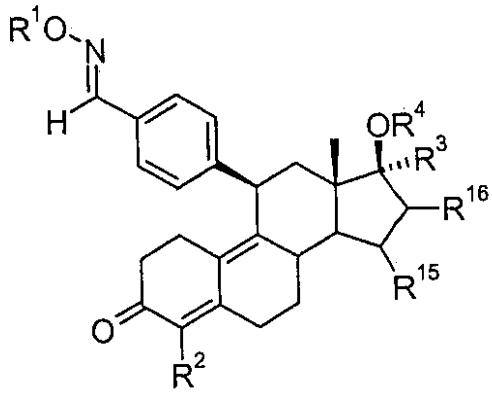


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記一般式I:

## 【化 1】



10

20

30

40

50

[式中、R<sup>1</sup>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<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>5</sup>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<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はCF<sub>3</sub>基であり；

R<sup>3</sup>は、水素原子又は基CH<sub>2</sub>X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<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>Y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<sup>2</sup>がハロゲン原子である場合、R<sup>3</sup>はさらに、基C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub>(n=1, 2, 3, 4又は5, m>1及びm+o=n+1)を意味し；

R<sup>4</sup>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<sup>5</sup>(ここで、R<sup>5</sup>は上記意味を有する)を意味し；

R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、水素原子又は一緒に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<sup>2</sup>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。

## 【請求項 3】

R<sup>3</sup>が、水素原子又は基CH<sub>2</sub>X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<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>Y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/又は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<sup>4</sup>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<sup>1</sup>が水素原子を意味し、R<sup>2</sup>が水素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、そしてR<sup>3</sup>が水素

原子、メチル基又はCH<sub>2</sub>-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1の化合物。

【請求項6】

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；  
 4-[4'-ブロモ-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-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；  
 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-1-(E)-オキシム；  
 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；  
 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-1-(E)-オキシム；  
 4-[17-アセトキシ-4'-ブロモ-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；  
 4-[17-アセトキシ-4'-ブロモ-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-アセチルオキシム；  
 4-[17-ベンゾイルオキシ-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；  
 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；  
 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)-(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-(エチルアミノ)カルボニル)オキシム；  
 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；  
 4-[4'-ブロモ-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；  
 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；  
 4-[17-メトキシ-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；  
 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；  
 4-[4'-クロロ-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；  
 4-[4'-クロロ-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；  
 4-[17-フルオロメチル-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；  
 4-[4'-ブロモ-17-フルオロメチル-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；  
 4-[4'-ブロモ-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；  
 4-[4'-ブロモ-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-1-(E)-オキシム；  
 4-[4'-クロロ-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；

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；  
 4 - [17 - エトキシ - 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；  
 4 - [17 - イソプロピルオキシ - 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；  
 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；  
 4 - [17 - メトキシ - 4' - 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；  
 4 - [4' - クロロ - 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；  
 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) - [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グ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）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される請求項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。

10

20

30

40

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变化を生成する。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。

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)。

**【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列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。

**【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。

メソプロゲスチ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

10

20

30

40

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チンの抗受精効果に対する問題を引き起す。

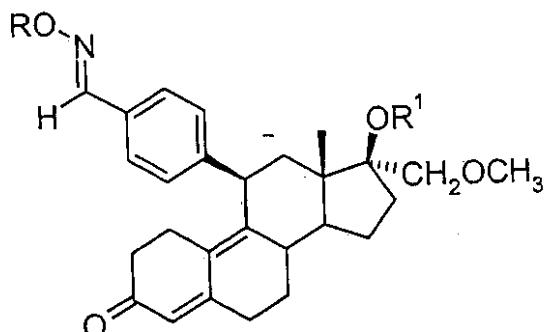
## 【0007】

メソプロゲスチンのもう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R<sup>1</sup>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、イソプロゲスチンとして知られている：

## 【0008】

## 【化1】



10

20

30

## 【0009】

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、抗ホルモン的に有効であり、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的処理、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。

## 【0010】

W099/45023号は、S - 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。

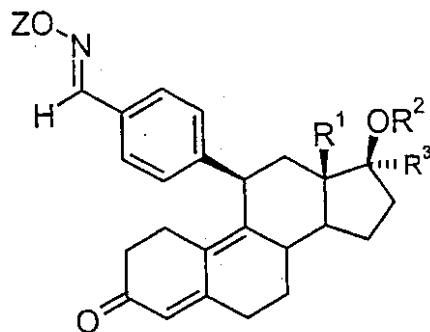
EP909764号においては、低いグルココルチコイド受容体親和性の場合、プロゲステロン受容体に対して高い結合親和性を有する11 - ベンズアルドキシム - 9 , 10 - エポキシ - エストル - 4 - エン誘導体が記載されている。

## 【0011】

DE4332283号及びUS5693628号は、下記一般式：

40

## 【化2】



10

## 【0012】

[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子又はアルキル基であり；

R<sup>2</sup>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<sup>4</sup>又はCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>であり、ここでR<sup>4</sup>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<sup>3</sup>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<sup>3</sup>は、基(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>X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<sup>5</sup>もしくはSR<sup>5</sup>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。

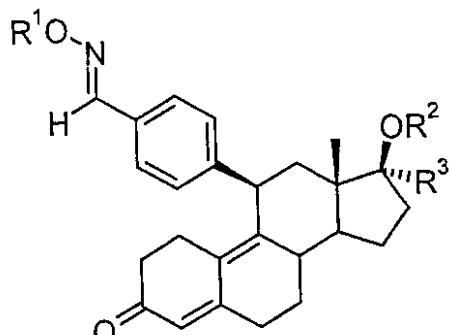
30

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

## 【0015】

[式中、R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、COR<sup>4</sup>、COOR<sup>4</sup>、COSR<sup>4</sup>又はCONHR<sup>5</sup>を表し、ここでR<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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<sup>5</sup>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アシルを表し、そして

R<sup>3</sup>は、C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>基を表し、ここでnは1，2又は3であり、又はR<sup>3</sup>は、CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>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的に活性的な化合物として言及される。 10

10

## 【発明の開示】

## 【0016】

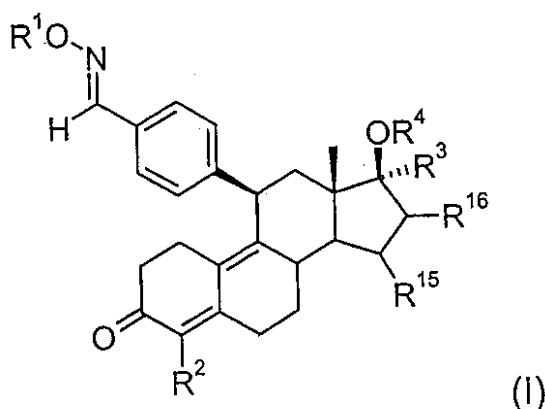
本発明の目的は、従来の避妊の既知利点及び追加の利点を兼ねる、女性用避妊のための有用な化合物を製造することである。本発明の化合物により行われ得る避妊方法は好ましくは、外因性エストロゲンの追加を必要としないであろう。従来の避妊薬においては、卵巣機能の信頼できる抑制を達成するために、及び月経終結パターンを保護するために使用されるEEの用量が必要である。本発明の化合物は、低い血栓塞栓副作用能力によりエストロゲン成分の用量を無視するか又は低めることにより区別される。その化合物により無月経を誘発することが可能である。同時に、乳腺の刺激は回避される。特に好都合な化合物は、子宮内膜においてエストロゲン及びゲス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巣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

20

## 【0017】

本発明の目的は、下記式I：

## 【化4】



30

## 【0018】

[式中、R<sup>1</sup>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<sup>5</sup>であり、ここでR<sup>5</sup>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<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はCF<sub>3</sub>基であり；

R<sup>3</sup>は、水素原子又は基CH<sub>2</sub>X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<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>Yを表し、ここ

40

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<sup>2</sup>がハロゲン原子である場合、R<sup>3</sup>はさらに、基C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub> (n=1, 2, 3, 4又は5, m>1及びm+o=n+1) を意味し；

### 【0019】

R<sup>4</sup>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-COHR<sup>5</sup> (ここで、R<sup>5</sup>は上記意味を有する) を意味し；

R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>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<sup>2</sup>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<sup>1</sup>が水素原子を意味し、R<sup>2</sup>が水素原子、塩素原子又は臭素原子を表し、そしてR<sup>3</sup>が水素原子、メチル基又はCH<sub>2</sub>-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<sup>4</sup>、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、一般式Iに示される意味を有する。

R<sup>4</sup>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；

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 - 1 - (E) - オキシム；

10

20

30

40

50

4 - [4' - ブロモ - 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;  
 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 - 1 - (E) - オキシム;  
 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;

## 【0024】

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 - 1 - (E) - オキシム;

4 - [17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 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;

4 - [17 - アセトキシ - 4' - ブロモ - 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 - アセチルオキシム;

4 - [17 - ベンゾイルオキシ - 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;

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;

## 【0025】

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) - [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- (エチルアミノ)カルボニル]オキシム;

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;

4 - [4' - ブロモ - 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;

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;

## 【0026】

4 - [17 - メトキシ - 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;

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;

4 - [4' - クロロ - 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;

4 - [4' - クロロ - 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;

4 - [17 - フルオロメチル - 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;

## 【0027】

4 - [4' - ブロモ - 17 - フルオロメチル - 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;

4 - [4' - ブロモ - 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;

4 - [4' - ブロモ - 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 - 1 - (E) - オキシム;

4 - [4' - クロロ - 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;

4 - [4' - クロロ - 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;

20

30

40

50

4 - [17 - エトキシ - 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；

【0028】

4 - [17 - イソプロピルオキシ - 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；

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；

4 - [17 - メトキシ - 4' - 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；

4 - [4' - クロロ - 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；

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) - [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。

【0029】

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。

【0030】

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<sup>3</sup>H-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。

【0031】

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IC<sub>50</sub>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IC<sub>50</sub>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%）。

【0032】

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：<sup>3</sup>H-OR G2058, 5nモル；参照物質：プロゲステロン。

【0033】

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：<sup>3</sup>H-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2μモルのトリアムシノロンセトニドを含むTED。トレーサー：<sup>3</sup>H-メトリボロン、4nモル；参照物質：メトリボロン(RU1881)又は5α-ジヒドロテストステロン。

【0034】

【表1】

表1:

| 例                | R <sub>2</sub> | オキシム              | 17β                            | 17α                | PR <sup>1)</sup> | GR <sup>2)</sup> | AR <sup>3)</sup>    |
|------------------|----------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|------------------|------------------|---------------------|
| 1                | H              | H                 | OH                             | H                  | 26               | 3                | a) 17<br>b) 24      |
| 2                | H              | H                 | OH                             | CH <sub>3</sub>    | 95               | 12               | a) 16<br>b) 23      |
| 3                | H              | H                 | OCOCH <sub>3</sub>             | H                  | 20               | 12               | n. d.               |
| 4                | H              | H                 | OCONHET                        | H                  | 13               | 11               | a) 2. 9<br>b) 4. 5  |
| 5                | H              | H                 | OCH <sub>3</sub>               | H                  | 159              | 14               | a) 21<br>b) 32      |
| 6                | Br             | H                 | OH                             | CH <sub>3</sub>    | 106              | 0. 76            | a) 14<br>b) 22      |
| 7                | Br             | H                 | OCH <sub>3</sub>               | H                  | 110              | 0. 69            | a) 8. 7<br>b) 13. 2 |
| 8                | Br             | H                 | OH                             | CF <sub>3</sub>    | 87               | 1. 8             | a) 7. 8<br>b) 11. 8 |
| 9                | H              | CONHET            | OH                             | CH <sub>3</sub>    | 161              | 25               | a) 15<br>b) 23      |
| 10               | H              | H                 | OH                             | CH <sub>2</sub> Br | 21               | 3                | a) 0. 6<br>b) 0. 9  |
| 11               | H              | CONHET            | OH                             | H                  | 34               | 10               | a) 10<br>b) 15      |
| 12 <sup>4)</sup> | H              | H                 | OH                             | H                  | 38               | 5                | a) 22<br>b) 34      |
| 13               | Br             | H                 | OCOCH <sub>3</sub>             | H                  | 45               | 0. 35            | a) 6<br>b) 10       |
| 14               | Br             | COCH <sub>3</sub> | OCOCH <sub>3</sub>             | H                  | 23               | 0. 3             | a) 6<br>b) 10       |
| 15               | H              | H                 | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                  | 143              | 17               | a) 13<br>b) 21      |
| 16               | H              | H                 | OCOPh                          | H                  | 8                | 3                | a) 1. 4<br>b) 2. 2  |
| 17               | H              | H                 | OPh                            | H                  | 31               | 8                | a) 2<br>b) 3        |
| 19               | Br             | H                 | OH                             | H                  | 51               | 0. 5             | a) 9<br>b) 16       |
| 20               | H              | CONHET            | OH                             | CH <sub>2</sub> OH | 12               | 5                | a) 4<br>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

プログ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 antagonist 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：プログ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、競争プログ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.）。

15

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。

20

#### 【0037】

#### 【表2】

25

表2：

| 物質      | 投与量<br>mg/動物/日             | 着床の完全な阻害を有する<br>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：

プログステロン - アゴニスト又はプログステロン - 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（PGF<sub>2</sub>）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ブリストン及び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。物質ビーグ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ド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（精嚢及び前立腺）及び肛門拳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/ヒマシ油のビーグルを、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（Schoe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。

#### 【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 - エストラジオールベンゾエート(0.2ml中、5μg/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回のビーグル投与を受けた(ベンジルベンゾエート/ヒマシ油)。

#### 【0047】

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。

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の添加を伴って、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も使用され得る。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。

#### 【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

10

20

30

40

50

として、本発明の化合物は、EEと組み合わされるべきではないが、しかもしろ、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., Odilind, V., et al. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. Breast Cancer' Res Treat 65 : 163-169 (2001)）。

#### 【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、可逆性無月経症状態は、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。

#### 【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。

#### 【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する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ビークル及び希釈剤が使用され得る。

#### 【0055】

そのようなビ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 Enzyklopädie 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. Aulendorf in Wuerttemberg 1971.

10

20

30

40

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、ビーグル、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。

好みしい製剤は、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vant、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ク又はタルク、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vant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vant、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、例えば不活性ビーグル、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、0.01~50mg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】

本発明の化合物は、連続的に、好みしくは毎日~週1度、投与される。40

本発明の化合物は、適切なビーグルシステム（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vant及び/又はビーグルを含んで成る。

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vant及びビーグ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。

10

20

30

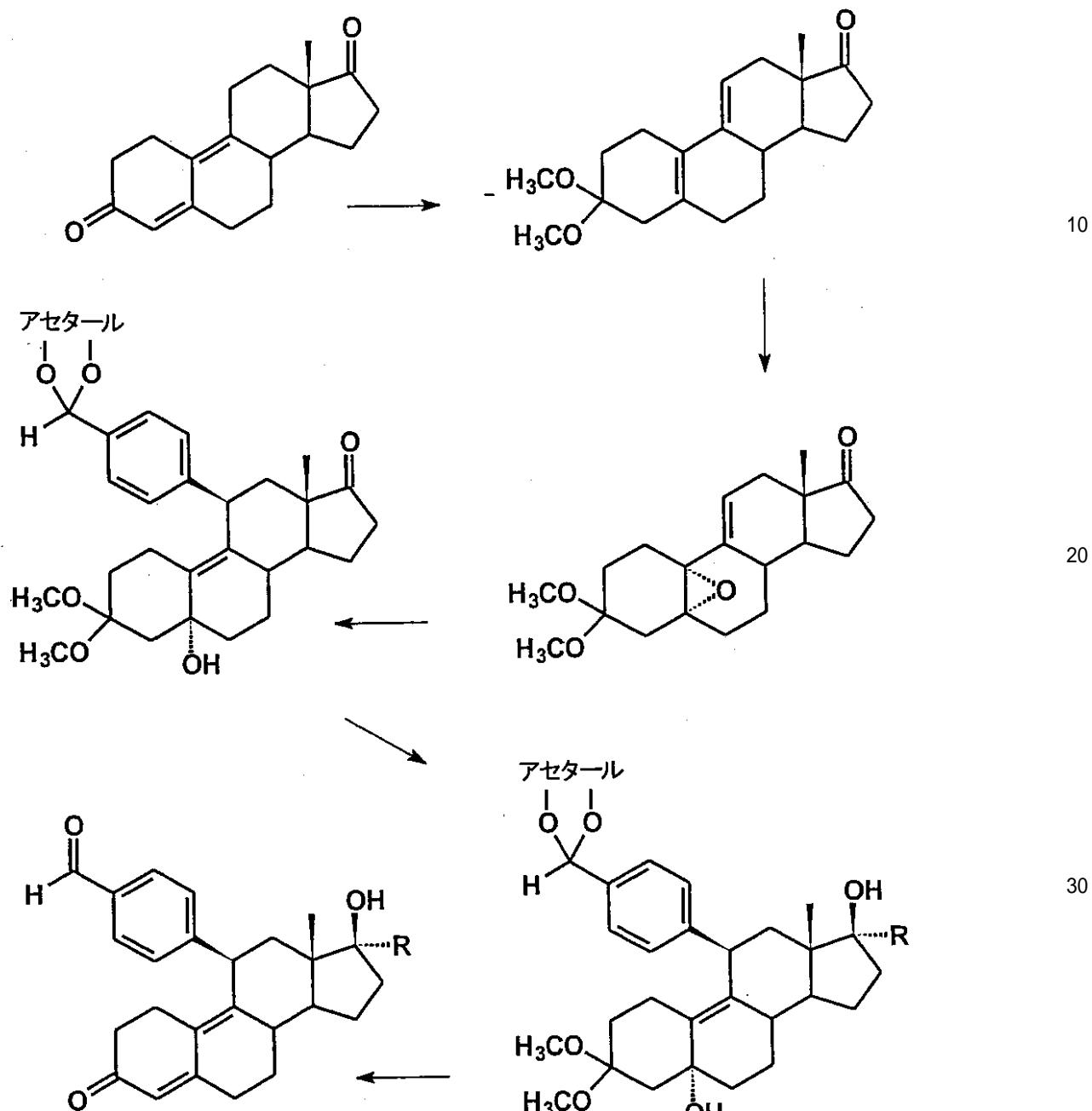
40

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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>により、3 , 3 - ジメトキシ - 5 、10 - エポキシエストラ - 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ヤ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

40

【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。 $CF_3$ 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】

50

## 【0065】

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：

115mg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、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)-オキシムを得、これをトルエン/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

## 【0066】

融点：150～153（酢酸エチル）

$D = +280^\circ (\text{CHCl}_3)$

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、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, 4H, A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.78 (s, 1H, NOH), 8, 11 (s, 1H, CH=N-)。

## 【0067】

出発化合物の生成：

20

段階1：

426mgの $\text{CuCl}$ を、グリニヤール溶液(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-エストラ-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-エストラ-9-エン-17-オンを、無色の結晶として単離する。  
30

## 【0068】

融点：194～202（tert-ブチルメチルエーテル/n-ヘキサン）

$D = +64^\circ (\text{CHCl}_3)$

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.46 (s, 3H, H-18), 0.80 und 1.31 (2s, それぞれ 3H, 2x  $\text{CH}_3$ ) 3.20 and 3.33 (2s, それぞれ 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.63-3.79 (m, 4H,  $\text{C}_\text{H}_2$ ), 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, 4H, A, A', B, B-芳香族化合物プロトンのシステム)。

## 【0069】

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-エストラ-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-エストラ-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 - オキソエストラ - 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)

$\Delta = + 225^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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,  $\text{CH}=0$ )。

#### 【0071】

例2 : 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 :

428mg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)ベンズアルデヒドと、148mgのヒドロキシリ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)

$\Delta = + 224^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm]0.53 (s, 3H, H-18), 1.27 (s, 3H, 17a-CH<sub>3</sub>), 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,  $\text{CH}=\text{N}-$ )。

#### 【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に従ってグリニヤールを通して、3 , 3 - ジメトキシ - 5 、10 - エポキシ - エストラ - 9 - エン - 17 - オン及び4 - ブ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、グリニヤール溶液(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、グリニヤール溶液を、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 - ヒドロキシ - 17 - メチル - 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、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 - オキソエストラ - 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)

$\Delta = + 211^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.50 (s, 3H, H-18), 1.28 (s, 3H, 17a-CH<sub>3</sub>), 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,  $\text{CH}=0$ )。

#### 【0076】

例3 : 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 - 1 - (E) - オキシム :

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

10

20

30

40

50

) ベンズアルデヒドをピリジンにおいて、例 1 に従って、75mgのヒドロキシリアルアミノ塩酸塩と反応せしめる。粗生成物を、シリカゲル $\text{PF}_{254+366}$ 上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)

$\delta$  = + 204° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル [、ppm] 0.47 (s, 3H, H-18), 2.03 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4.35 (d, J = 6, 9 Hz, 1H, H-11), 4.63 (t, 1H, J = 8, 1 Hz, 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。冰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)

$\delta$  = + 202° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル [、ppm] 0.44 (s, 3H, H-18), 2.04 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 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、ヒドロキシリアル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】

$\delta$  = + 218° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル [、ppm] 0.43 (s, 3H, H-18), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.23 (t, 1H, J = 6.6 Hz, 17H), 4.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-11), 4.6 (m, NHCH<sub>2</sub>), 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)。

40

### 【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NH<sub>3</sub>を添加し、それを室温で1時間、攪拌し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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。

### 【0083】

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 4.41 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-11), 4.59 (t  $J=7.8$  Hz, ,  $\text{NHCH}_2$ ), 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,  $\text{CH}=0$ )。

## 【0084】

例5：4 - (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：

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

融点：111～113（アセトン）

$\delta = +262^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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,  $\text{OCH}_3$ ), 4.35 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-11), 5.78 (s, 1H, H-4), 7.20 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz A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, 1H,  $\text{CH}=\text{N}-$ )。

## 【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、グリニヤールを通して、4 - プ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 - プ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 - オキソエストラ - 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）

$\delta = +244^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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,  $\text{OCH}_3$ ), 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, 1H,  $\text{CH}=0$ )。

## 【0088】

例6：4 - (4' - ブロモ - 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 - 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リアミノ塩酸塩から生成する。

融点：157（分解、エーテル）

$\delta = +175^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.53 (s, 3H, H-18), 1.25 (s, 3H, 17 - 50

$\text{CH}_3$ ), 4.41 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-11), 7.17 and 7.47 (2d, 4H,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 8.08 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}-$ )。

## 【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、25mI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200mI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'-ブロモ-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、発泡体として得、これを、ピリジン中、ヒドロキシアン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。  
10

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル [ ppm] 0.52 (s, 3H, H-18), 1.27 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 3.21 (2t, 1H, OH), 4.41 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-11), 7.34 and 7.79 (2d, 4H,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ )  
。

## 【0090】

例7：4-(4'-ブロモ-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'-ブロモ-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)

$D = +198^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル [ ppm] 0.44 (s, 3H, H-18), 3.26 (t, 1H, H-17a), 3.34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.34 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-11), 7.17 und 7.47 (2d, 4H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 8.08 (s, 2H,  $=\text{NOH}$  and  $\text{CH}=\text{N}-$ )。

## 【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

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル [ ppm] 0.42 (s, 3H, H-18), 3.26 (t, 1H, H-17), 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.40 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-11), 7.34 and 7.79 (2d, 4H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 9.96 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{O}$ )。

## 【0092】

例8：4-(4'-ブロモ-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'-ブロモ-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)

$D = +154^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル [ ppm] 0.60 (s, 3H, H-18), 3.22 (2t, 1H, OH), 4.44 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-11), 7.17 and 7.48 (2d, 4H,  $J = 8.0 \text{ and } 8.8 \text{ Hz}$ , A, A', B, B'-芳香族化合物プロトンのシステム), 7.88 (s, 1H,  $\text{NOH}$ ), 8.09 (s, 1H,  $\text{C}\text{H}=\text{N}-$ )。

## 【0093】

出発化合物の生成：

50

4 - ( 4' - ブロモ - 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 :

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。

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H - NMRスペクトル[ ppm] 0.59 (s, 3H, H-18), 3.22 (2t, 1H, 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 - オキソエストラ - 4 , 9 - ジエン - 11 - イル ] ベンズアルデヒド :

1gの3 , 3 - デメトキシ - 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、30mI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、1.5mI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、10mIの1NのHClの添加により分解する。それを室温にし、100mI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、そして真空中での蒸発により濃縮する。アセトンを添加した後、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 - オキソエストラ - 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)

D = + 221° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H - 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, 1H, CH=O)。

【 0 0 9 6 】

例 9 : 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 ) - [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。

【 0 0 9 7 】

融点 : 178 - 183 (アセトン)

D = + 264° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H - NMRスペクトル[ ppm] 0.52 (s, 3H, H-18), 1.24 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.45 (d, J=7.2 Hz, 1H, H-11), 5.80 (s, 1H, H-4), 6.24 (t, 1H, 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, 1H, 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 - 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 ) ベンズアルデヒド及びヒドロキシリニアミノ塩酸塩から生成する。

融点 : 107 - 109 (アセトン)

D = + 161° (CHCl<sub>3</sub>)

10

20

30

40

50

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.63 (s, 3H, H-18), 3.60 (d, 2H, J= 10, 4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (d, 2H, J= 9.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 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 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )

#### 【0099】

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。 10

#### 【0100】

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 - プロモメチル - 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。 20

#### 【0101】

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

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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,  $\text{CH}_2$ ), 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,  $\text{CH}=0$ )。

#### 【0102】

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： 30

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。

#### 【0103】

融点：127 分解から出発する(酢酸エチル)

$\delta$  = + 263° ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.42 (s, 3H, H-18), 1.24 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.74 (s, 1H, OH), 3.68 (t, 1H, H-17 ), 4.11 (q, 2H, EJ= 21.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{Me}$ ), 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,  $\text{CH}=\text{N}-$ )。 40

#### 【0104】

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リニアミノ塩酸塩から生成する。

融点：229 - 231 (アセトン)

$\delta$  = + 298° ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.54 (s, 3H, H-18), 1.63 (s, 1H, OH), 4.36 (s, 1H, H-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, 1H, NOH), 8.09 (s, 1H, 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、180mIのTHFに溶解する。-70度で、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15mI及び5.1mI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、50mI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-オキソエストラ-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、5mIのメタノールに溶解し、-10度に冷却し、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、20mI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。1mI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-オキソエストラ-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）

$\delta$  = +162° ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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, 1H, 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：

528mgの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）

$\delta$  = +155° ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.48 (s, 3H, H-18), 2.04 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-11), 4.62 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H-17), 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

## 【0109】

例14：4-(17-アセトキシ-4'-ブロモ-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)-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、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）

$\delta$  = +147°(CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル[、ppm] 0.45 (s, 3H, H-18), 2.03 and 2.23 (2s, 2 × 3H, 2x COCH<sub>3</sub>), 4.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 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, CH=N-)。 10

## 【0110】

例15：4-(17-エトキシ-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：

ピリジン中、4-(17-エトキシ-3-オキソエストラ-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）

$\delta$  = +256°(CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル[、ppm] 0.44 (s, 3H, H-18), 1.71 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 3.33 (t, 1H, J=8.0 Hz, 17-H), 3.5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.34 (d, J=7.6 Hz, 1H, H-11), 5.77 (s, 1H, 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, 1H NOH), 8.10 (s, 1H, CH=N-)。 20

## 【0111】

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、臭化工チル及びカリウム-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-エストラ-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）

$\delta$  = +15°(CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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<sub>3</sub>), 1.14 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 3.26 (t, 1H, J=8.0 Hz, 17-H), 3.3 (2s, 6H, 2x OCH<sub>3</sub>), 3.48 - 3.57 (m, 6H, 3 × CH<sub>2</sub>), 4.22 (d, 1H, H-11), 4.39 [s, 1H, CH-(OR)<sub>2</sub>], 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

## 【0112】

続く加水分解により、4-(17-エトキシ-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形成する。

融点：149-152（tert-ブチルメチルエーテル）

$\delta$  = +216°(CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル[、ppm] 0.42 (s, 3H, H-18), 1.16 (t, 3H, エチル-CH<sub>3</sub>), 3.31 (t, 1H, J=8.4 Hz, 17-H), 3.48 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.40 (d, J=7.6 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), 7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 芳香族化合物プロトン), 8.96 (s, 1H, CH=O)。 50

## 【0113】

例16：4-(17-ベンゾイルオキシ-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）

$\Delta$  = +219° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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, 1H, CH=N-)。

【0114】

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<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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<sub>2</sub>), 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, 1H, CH=N-)。

【0115】

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-エストラ-9-エン-11-イル)ベンズアルデヒド-ネオペンチルケタールと、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<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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<sub>2</sub>Ph), 5.77 (s, 1H, 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)。

【0116】

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。

融点：175-176

$\Delta$  = +291° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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<sub>3</sub>), 3.37 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.38 (d, J=7.6 Hz, 1H, 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-)。

【0117】

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-1-イル)ベンズアルデヒド-1(E)-オキシム：

10

20

40

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：273 から出発する（分解、エーテル）

$\Delta$  = + 209 ° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-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, 1H, CH=N-), 8.35 (s, 1H, NOH)。

### 【0118】

出発化合物の生成：

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 - オキソエストラ - 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<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル[、ppm] 0.52 (s, 3H, H-18), 1.27 (s, 3H, 17a-CH<sub>3</sub>), 3.21 (2t, 1H, OH), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-11), 7.34 and 7.79 (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, CH=O)。

### 【0119】

例20：4 - [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 - 1 - (E) - [0 - (エチルアミノ) - カルボニル] オキシム：

1.5gの4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (テトラヒドロピラノイルオキシ)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、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、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

### 【0120】

融点：164 - 166 (アセトン)

$\Delta$  = + 258 ° (CHCl<sub>3</sub>)

CDCl<sub>3</sub>における<sup>1</sup>H-NMRスペクトル[、ppm] 0.55 (s, 3H, H-18), 1.23 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35 and 3.79 (2d, 2H, J = 10, 8 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 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)。

### 【0121】

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 - オキソエストラ - 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。

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。

### 【0122】

10

20

30

40

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 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.47 (s, 3H, H-18), 3.21 and 3.22 (2s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.40 and 3.74 (2d, 2H,  $J=10$ , 8 Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 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)。

### 【0123】

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)

$D = +185^\circ (\text{CHCl}_3)$

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル[、ppm] 0.60 (s, 3H, H-18), 3.43 and 3.79 (2d, 2H,  $J=10$ , 8 Hz,  $\text{CHO}$ ), 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 ( $\text{CHO}$ )。

### 【0124】

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-[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。

### 【0125】

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%)。

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 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 ( $\text{CHO}$ )。

### 【0126】

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ノイルオキシ)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%)。

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ 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,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 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 ( $\text{CH}=\text{NOH}$ )。 10

【0128】

段階4：

例4に類似して、1.54gの4-[17-ヒドロキシ-17-(テトラヒドロピラノイルオキシ)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。

$\text{CDCl}_3$ における $^1\text{H-NMR}$ スペクトル [、ppm] 0.55 (s, 3H, H-18), 1.23 (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.4 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.44 (m, 1H, H-11), 4.6 and 4.90 (2m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 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 ( $\text{CH}=\text{NOR}$ )。 20

【図面の簡単な説明】

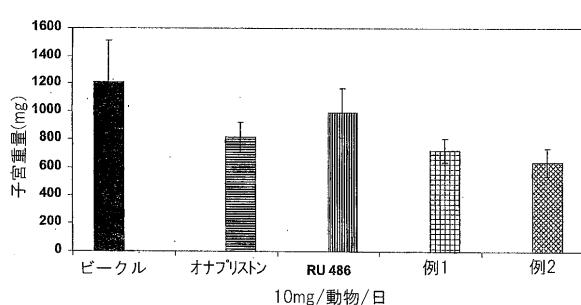
【0129】

(原文に記載無し)

【図1】

Fig.1

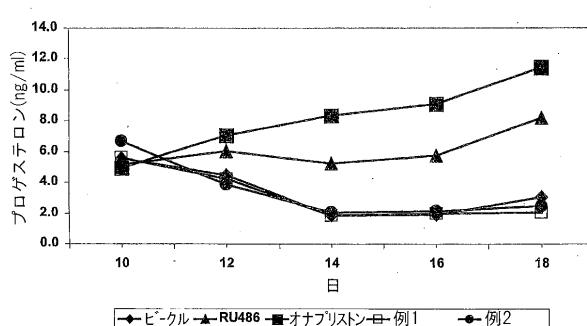
テンジクネズミへの皮下投与の後の抗黄体融解活性に対する試験



【図2】

Fig.2

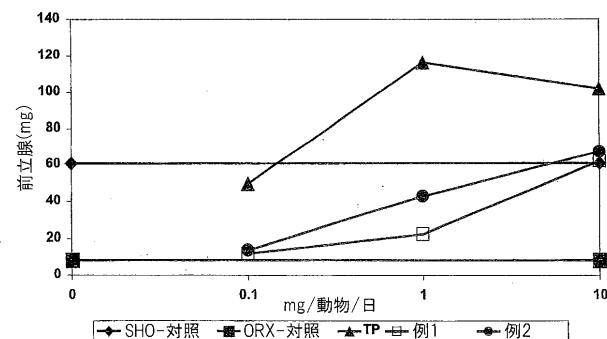
テンジクネズミへの皮下投与の後の抗黄体融解活性に対する試験



【図3】

Fig.3

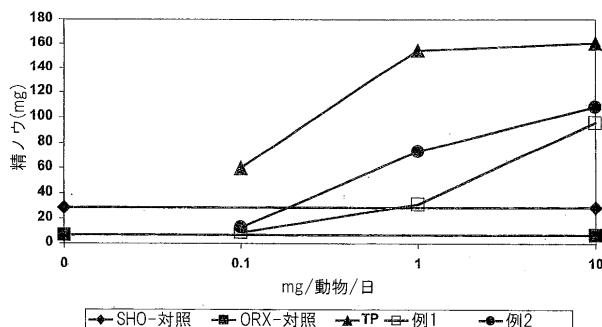
皮下投与後の去勢された乳児期雄ラットにおけるアンドロゲン活性に対する試験



【図4】

Fig.4

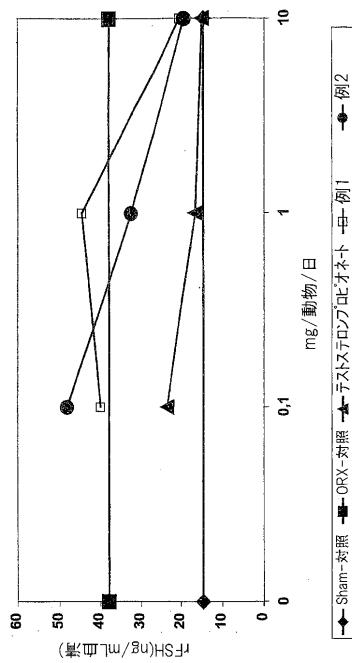
皮下投与後の去勢された乳児期雄ラットにおけるアンドロゲン活性に対する試験



【図5】

Fig.5

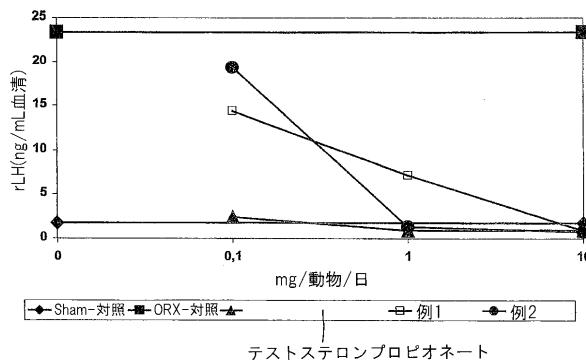
s.c.投与におけるFSHレベルに対する物質の効果



【図6】

Fig.6

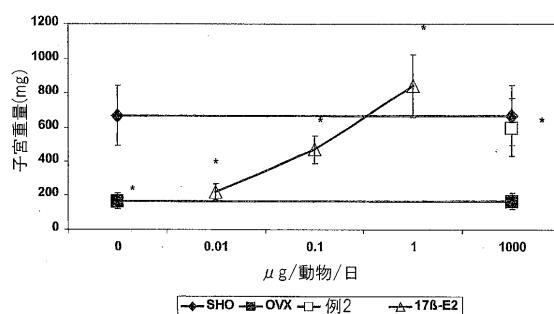
s.c.投与におけるLHレベルに対する物質の効果



【図7】

Fig. 7

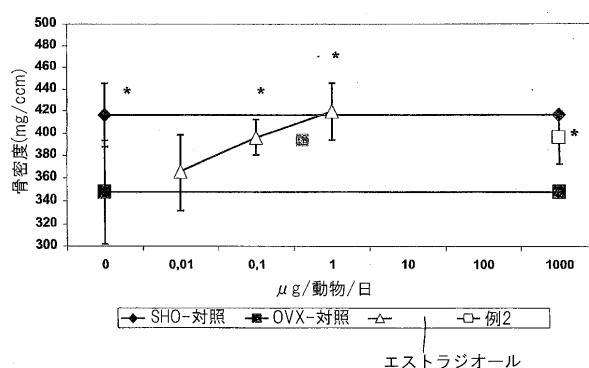
28日間にわたってのs.c.投与(Alzetポンプ)後の骨保護作用に対する試験



【図8】

Fig. 8

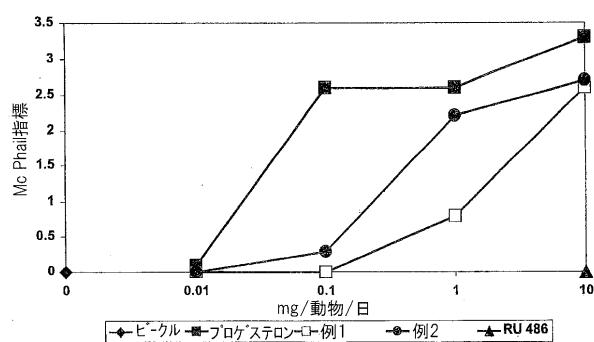
s.c.投与後の骨保護作用に対する試験



【図9】

Fig. 9

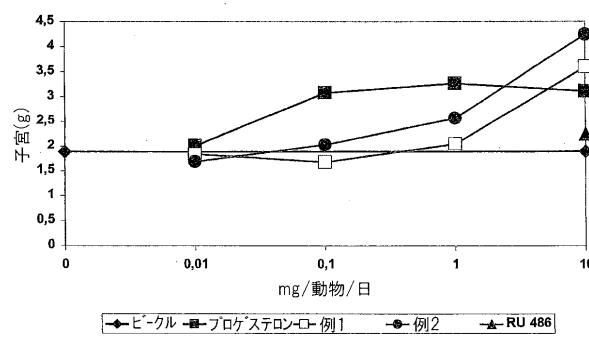
乳児期ウサギにおけるゲスタゲン試験(Mc Phail試験)



【図10】

Fig. 10

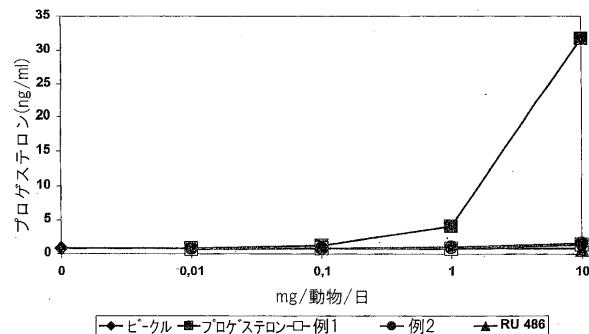
乳児期ウサギにおけるゲスタゲン試験(Mc Phail試験)



## 【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

|                 |                |
|-----------------|----------------|
| Internal        | Application 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)<br>19 April 1995 (1995-04-19)<br>cited in the application<br>page 9, line 51 -page 10, line 5; claim 1<br>---                                    | 1-16                  |
| X          | EP 0 909 764 A (JENAPHARM GMBH)<br>21 April 1999 (1999-04-21)<br>cited in the application<br>page 5, line 1 -page 5, line 23; claim 8<br>---                                     | 1                     |
| Y          | WO 01 44267 A (SCHUBERT GERD ;TORNUS INGO<br>(DE); JENAPHARM GMBH (DE); KAUFMANN GUE)<br>21 June 2001 (2001-06-21)<br>cited in the application<br>claims 1,13; tables 1,2<br>--- | 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

Date of mailing of the international search report

24 October 2003

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

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| Internal ref.   | Application 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); ELMER WALTER) 10 September 1999 (1999-09-10)<br>cited in the application<br>claims 1,20; tables 1-3<br>---- | 1-16                  |
| Y  | EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH)<br>19 April 1995 (1995-04-19)<br>claim 1; tables 1,2<br>----   | 1-16                  |
| Y  | DE 35 04 421 A (SCHERING AG)<br>7 August 1986 (1986-08-07)<br>claims 1,22; tables 1,2<br>----  | 1-16                  |
| Y  | WO 01 15679 A (SCHUBERT GERD ; ELMER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR)<br>8 March 2001 (2001-03-08)<br>page 6, line 3 ~page 6, line 15; claims 1-4<br>----            | 1-16                  |
| Y  | WO 01 34126 A (SCHUBERT GERD ; ELMER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR)<br>17 May 2001 (2001-05-17)<br>page 5, line 12 ~page 6, line 2; claims 1,2,7<br>----           | 1-16                  |
| Y  | WO 01 26603 A (SCHUBERT GERD ; ELMER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR)<br>19 April 2001 (2001-04-19)<br>page 10, line 4 ~page 10, line 20; claims 1,10<br>----        | 1-16                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| Information on patent family members    |                  |  | Internal<br>PCT/EP 03/08572 | Application No   |
|---|------------------|--|-----------------------------|--|
| Patient document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)  |                             | Publication date   |
| EP 0648779                              | A 19-04-1995     | DE 4332284 A1<br>AT 149513 T<br>AU 682373 B2<br>AU 7035194 A<br>CA 2130515 A1<br>CZ 9401969 A3<br>DE 59401919 D1<br>DK 648779 T3<br>EP 0648779 A2<br>ES 2102144 T3<br>FI 943688 A<br>GR 3023644 T3<br>HU 68315 A2<br>JP 2696672 B2<br>JP 7149790 A<br>KR 190775 B1<br>NO 942952 A<br>NZ 264228 A<br>PL 305091 A1<br>RU 2130944 C1<br>SK 95894 A3   |                             | 23-03-1995<br>15-03-1997<br>02-10-1997<br>30-03-1995<br>21-03-1995<br>12-04-1995<br>10-04-1997<br>15-09-1997<br>19-04-1995<br>16-07-1997<br>21-03-1995<br>29-08-1997<br>28-06-1995<br>14-01-1998<br>13-06-1995<br>01-06-1999<br>21-03-1995<br>27-04-1995<br>03-04-1995<br>27-05-1999<br>12-04-1995   |
| DE 3504421                              | A 07-08-1986     | DE 3504421 A1<br>AT 45956 T<br>AU 580843 B2<br>AU 5291386 A<br>CA 1310630 C<br>CN 86100994 A ,B<br>DD 261166 A5<br>DE 3665307 D1<br>DK 56086 A ,B,<br>EP 0190759 A2<br>ES 8701778 A1<br>FI 860559 A ,B,<br>GR 860342 A1<br>HU 40453 A2<br>IE 58149 B1<br>IL 77762 A<br>JP 1749287 C<br>JP 4037080 B<br>JP 61183296 A<br>NO 860425 A ,B,<br>NO 864209 A ,B,<br>NZ 214998 A<br>PT 81969 A ,B<br>US 5089635 A<br>ZA 8600936 A |                             | 07-08-1986<br>15-09-1989<br>02-02-1989<br>14-08-1986<br>24-11-1992<br>08-10-1986<br>19-10-1988<br>05-10-1989<br>08-08-1986<br>13-08-1986<br>01-03-1987<br>08-08-1986<br>03-06-1986<br>28-12-1986<br>14-07-1993<br>18-08-1992<br>08-04-1993<br>18-06-1992<br>15-08-1986<br>08-08-1986<br>08-08-1986<br>28-06-1989<br>01-03-1986<br>18-02-1992<br>24-09-1986 |
| WO 0115679                              | A 08-03-2001     | AU 6946600 A<br>BG 106442 A<br>BR 0014161 A<br>CA 2382580 A1<br>CZ 20020704 A3<br>EE 200200104 A<br>EP 1229906 A2<br>HU 0202429 A2<br>LT 2002031 A ,B<br>NO 20020999 A   |                             | 26-03-2001<br>30-09-2002<br>21-05-2002<br>08-03-2001<br>12-02-2003<br>15-04-2003<br>14-08-2002<br>28-10-2002<br>25-02-2003<br>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        | Referenzzeichen |
| PCT/EP 03/08572 |                 |

|  |
|--|
| A. KLASIFIZIERUNG 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)<br>19. April 1995 (1995-04-19)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 9, Zeile 51 -Seite 10, Zeile 5;<br>Anspruch 1<br>---                                | 1-16               |
| X          | EP 0 909 764 A (JENAPHARM GMBH)<br>21. April 1999 (1999-04-21)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 5, Zeile 1 -Seite 5, Zeile 23;<br>Anspruch 8<br>---                                 | 1                  |
| Y          | WO 01 44267 A (SCHUBERT GERD ; TORNUS INGO<br>(DE); JENAPHARM GMBH (DE); KAUFMANN GUE)<br>21. Juni 2001 (2001-06-21)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche 1,13; Tabellen 1,2<br>--- | 1-16<br>-/-        |

|   |
|---|
| <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 Recherchebericht 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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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 nahelegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

|   |
|---|
| Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche |
|---|

|  |
|--|
| Absendedatum des internationalen Rechercheberichts |
|--|

|                  |
|------------------|
| 24. Oktober 2003 |
|------------------|

|            |
|------------|
| 04/11/2003 |
|------------|

|  |
|--|
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde |
|--|

|                               |
|-------------------------------|
| Bevollmächtigter Bediensteter |
|-------------------------------|

|   |
|---|
| Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax. (+31-70) 340-3016 |
|---|

|          |
|----------|
| Wörth, C |
|----------|

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Internat        | iktenzeichen |
| 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 GERM ; ELGER WALTE) 10. September 1999 (1999-09-10)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Ansprüche 1,20; Tabellen 1-3    | 1-16               |
| Y  | EP 0 648 779 A (JENAPHARM GMBH)<br>19. April 1995 (1995-04-19)<br>Anspruch 1; Tabellen 1,2   | 1-16               |
| Y  | DE 35 04 421 A (SCHERING AG)<br>7. August 1986 (1986-08-07)<br>Ansprüche 1,22; Tabellen 1,2  | 1-16               |
| Y  | WO 01 15679 A (SCHUBERT GERM ; ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR)<br>8. März 2001 (2001-03-08)<br>Seite 6, Zeile 3 -Seite 6, Zeile 15;<br>Ansprüche 1-4      | 1-16               |
| Y  | WO 01 34126 A (SCHUBERT GERM ; ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR)<br>17. Mai 2001 (2001-05-17)<br>Seite 5, Zeile 12 -Seite 6, Zeile 2;<br>Ansprüche 1,2,7    | 1-16               |
| Y  | WO 01 26603 A (SCHUBERT GERM ; ELGER WALTER (DE); JENAPHARM GMBH (DE); CHWALISZ KR)<br>19. April 2001 (2001-04-19)<br>Seite 10, Zeile 4 -Seite 10, Zeile 20;<br>Ansprüche 1,10 | 1-16               |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

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

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Internat.       | tenzeichen |
| PCT/EP 03/08572 |            |

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

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| Internat        | Kennzeichen |
| PCT/EP 03/08572 |             |

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

## フロントページの続き

|                           |               |            |
|---------------------------|---------------|------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 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, 07743 イエナ, ヘルデルシュトラーセ 28

(72) 発明者 エルゲル, バルター

ドイツ連邦共和国, 14195 ベルリン, ショルレムメールアレー 12ペー

(72) 発明者 シューベルト, ゲルト

ドイツ連邦共和国, 07743 イエナ, ケーテ - コルビツ - シュトラーセ 13

(72) 発明者 シュナイダー, ビルギット

ドイツ連邦共和国, 07745 イエナ, ダマシュケベーク 19

(72) 発明者 レッデルセン, グードルン

ドイツ連邦共和国, 07749 イエナ, フリードリッヒ - エンゲルス - シュトラーセ 10

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            |