(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/093292 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07J 75/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04686

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Mai 2003 (05.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 21 034.9 3. Mai 2002 (03.05.2002) DE
60/449,401 25. Februar 2003 (25.02.2003) US

(71) Anmelder: **SCHERING AG** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: **RING, Sven**; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). **SCHUBERT, Gerd**; Käthe-Kollwitz-Str. 13, 07743 Jena (DE). **TORNUS, Ingo**; Ahornring 21, 16761 Hennigsdorf (DE). **KAUFMANN, Günter**; Schillbachstr. 14, 07743 Jena (DE). **ELGER, Walter**; Schorlemer Allee 12 B, 14195 Berlin (DE). **SCHNEIDER, Birgitt**; Damaschkeweg 19, 07745 Jena (DE).

(74) Anwälte: **ZIEBIG, Marlene, K.** usw.; GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG, Schützenstrasse 15 - 17, 10117 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: 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, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

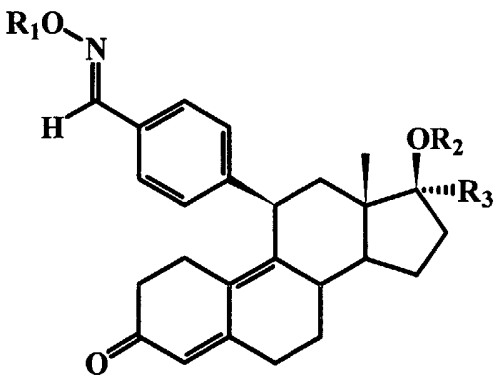
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 17α-FLUOROALKYL-11β-BENZALDOXIME-STEROIDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING SAID STEROIDS AND THE USE THEREOF IN THE PRODUCTION OF MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 17α-FLUORALKYL-11β-BENZALDOXIM-STEROIDE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE STEROIDE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE SOWIE DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula I and the pharmaceutically compatible salts thereof, wherein R_1 represents hydrogen, C_1- to C_6-alkyl, COR_4, $COOR_4$, $COSR_4$ or $CONHR_5$, wherein R_4 represents C_1- to C_6-alkyl or unsubstituted or substituted aryl and R_5 represents hydrogen, C_1- to C_6-alkyl or unsubstituted or substituted aryl, additionally R_2 represents hydrogen, C_1- to C_6-alkyl or C_1- to C_6-acyl and R_3 represents a C_nF_{2n+1}-group, wherein n = 1, 2 or 3, or represents a $CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$-group, whereby m = 0 or 1 and n = 1, 2 or 3. The invention also relates to a method for producing said compounds of general formula I. Said compounds can be used in the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze beschrieben, in der R_1 für Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl, COR_4, $COOR_4$, $COSR_4$ oder $CONHR_5$ steht, worin R_4 C_1- bis C_6-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R_5 Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist, worin ferner R_2 für Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl oder C_1- bis C_6-Acyl steht und R_3 für eine C_nF_{2n+1}-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder eine $CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind. Außerdem wird ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I angegeben. Die Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln einsetzbar.

WO 03/093292 A1

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide, Verfahren zu deren Herstellung, diese Steroide enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln

Beschreibung:

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Wirkstoffe enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur postmenopausalen Substitutionstherapie von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden.

Antigestagen wirksame Steroide sind bereits aus EP 0 057 115 A2 bekannt. Es kann sich hierbei um in 11-Stellung substituierte 3-Oxo-estra-4,9-diene handeln.

Aus DE 43 32 283 A1, DE 43 32 284 A1, DE 198 09 845 A1 (WO 9945023 A1) sind 11ß-Benzaldoxime der Steroidreihe bekannt, die spezielle antigestagene Eigenschaften aufweisen:

In DE 43 32 283 A1 und DE 43 32 284 A1 sind 11β-Benzaldoxim-3-oxo-estra-4,9-dien-Derivate beschrieben, die gemäß DE 43 32 283 A1 in 17β-Stellung mit Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy oder Aryloxy und in 17α-Stellung mit ω-Fluoralkyl substituiert sein können.

In DE 198 09 845 A1 sind substituierte 11β-Benzaldoxim-3-oxo-estra-4,9-diene beschrieben. Es handelt sich hierbei um S-substituierte Kohlensäurethiolester dieser Verbindungen. Die Verbindungen können ebenfalls in 17β-Stellung mit Hydroxy, Alkoxy, Acyloxy oder Aryloxy und in 17α-Stellung mit ω-Fluoralkyl substituiert sein.

Andererseits sind Steroide mit 17α-Fluoralkylketten in DE 197 06 061 A1 offenbart. Diese Verbindungen, insbesondere ZK 230211 (11β-(4-Acetylphenyl)-17β-

hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-estra-4,9-dien-3-on): U.Fuhrmann; H.Hess-Stumpp, A.Cleve, G.Neef, W.Schwede, J.Hoffmann, K.-H.Fritzemeier und K.Chwalisz: *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 5010-5016), zeigen eine nahezu reine antagonistische Aktivität, hohe Rezeptorselektivität und u.a. antiproliferative Aktivität in Tumormodellen.

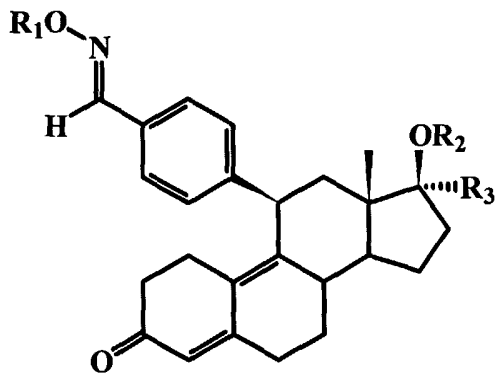
Die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, Wirkstoffe mit antigestagener Wirkung zu finden, die gegenüber den bekannten Verbindungen deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung aufweisen und die zur postmenopausalen Substitutionstherapie oder zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden geeignet sind.

Eine weitere Aufgabe, die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegt, besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung der Wirkstoffe zu finden.

Weiterhin besteht eine Aufgabe darin, pharmazeutische Präparate zu finden, die die Wirkstoffe enthalten.

Die Aufgabe wird gelöst durch die erfindungsgemäßen 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide gemäß Anspruch 1, durch das Verfahren zu deren Herstellung gemäß Anspruch 7, durch ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Anspruch 10 sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 11. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben die allgemeine Formel **I**:



I

worin

R_1 für Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl, COR_4, $COOR_4$, $COSR_4$ oder $CONHR_5$ steht, worin R_4 C_1- bis C_6-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin R_5 Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist,

R_2 für Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl oder C_1- bis C_6-Acyl steht und

R_3 für eine C_nF_{2n+1}-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder für eine $CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind.

In allen übrigen Positionen des Steroidgrundgerüstes sowie an dem Phenylenrest in 11β-Stellung können anstelle von Wasserstoff andere beliebige Substituenten, insbesondere Alkyl- und Arylgruppen, gebunden sein. Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutisch verträgliche Salze dieser Verbindungen. Derartige Säureadditionssalze können Salze anorganischer und organischer Säuren sein, beispielsweise Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure. Weitere verwendbare Säuren sind beispielsweise in: *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966 sowie in: *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

Bei den in der vorliegenden Erfindung erwähnten Resten R_1 handelt es sich insbesondere um ein Wasserstoffatom oder um eine Methylgruppe oder um Acylgruppen, wie beispielsweise um Formyl-, Acetyl-, Propionyl- und Benzoylreste, oder um Kohlensäureestergruppen, beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylreste, oder um Kohlensäurethiolestergruppen, wie Methylthiocarbonyl- oder Ethylthiocarbonylreste, oder um Urethangruppen, wie Ethylaminocarbonyl- oder unsubstituierte oder substituierte Phenylaminocarbonylreste. Der substituierte Phenylaminocarbonylrest ist vorzugsweise mit einem C_1- bis C_6-Perfluoralkylrest substituiert.

R_2 steht vorzugsweise für ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder eine Acetylgruppe.

R_3 steht insbesondere für ein Perfluoralkyl mit n = 1, 2 oder 3. Somit kann R_3 für 1,1,1-Trifluormethyl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl oder 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyl stehen. Außerdem kann R_3 für 1,1,1-Trifluorethyloxymethyl stehen, wenn R_3 durch die allgemeine Formel $CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$ gegeben ist und in diesem Falle m = 1 und n = 1 sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die folgenden 17α-Fluoralkyl-11β-benzaldoxim-Steroide:

1) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
2) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(Z)-oxim
3) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
4) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl] - benzaldehyd-1(E)-oxim
5) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl] - benzaldehyd-1(E)-O-acetyloxim

6) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

7) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

8) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

9) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

10) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl] benzaldehyd-1(E)-oxim

11) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]--benzaldehyd-1(E)-oxim

12) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]--benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

13) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

14) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetyloxim

15) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

16) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-{O-[(4´-trifluormethyloxy)phenylamino]carbonyl}oxim

17) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

18) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

19) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

20) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

21) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim

22) 4-[17β-Hydroxy-17α-[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl] benzaldehyd-1(E)-oxim

In den Dokumenten zum Stand der Technik werden die erfindungsgemäßen 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide und deren Ester-, Thiolester- oder Urethan-Derivate nicht offenbart. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher neu und aus der Literatur bisher nicht bekannt. Das biologische Wirkprofil der genannten Verbindungen ist nicht beschrieben Es ist nicht möglich, mit einem „Antigestagen" alle potentiellen Anwendungsmöglichkeiten abzudecken (W.Elger, K.Chwalisz, *Reproduktionsmedizin*, 1999, 15, 318-335; I.M.Spitz, H.J. Bennink: *Steroids*, 2000, 65, 837–838). Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur postmenopausalen Substitutionstherapie, auch in Kombination mit einem Estrogen, geeignet oder können zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen oder dysmenorischen Beschwerden eingesetzt werden.

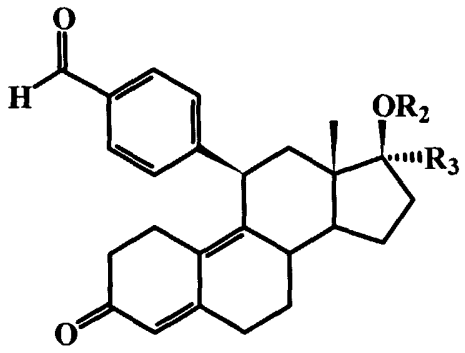
Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Herstellverfahren für die erfindungsgemäßen 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide.

Die 17α-Fluoralkylgruppen können in das Steroidgerüst eingeführt werden, indem nach an sich bekannten Methoden von einem 17-Keton ausgegangen wird. So ist von Ruppert die Herstellung des Trifluormethyltrimethylsilans beschrieben worden (*Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 2195), das in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid zur Einführung der Trifluormethylgruppe aus Aldehyden und Ketonen bestens geeignet ist. (R. Krishnamurti, D.R. Bellew, G.K.S. Prakash, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 984 und Lamberth, *J. prakt. Chem.*, 1996, 338, 586-587, Ruppert´s Reagent).

Zur Einführung der homologen Fluoralkylgruppen in das Steroidgerüst kann von 17-Ketonen ausgegangen werden. Hierzu sind Verfahren beschrieben worden, bei denen Fluoralkylverbindungen mit der allgemeinen Formel Halogen-C_nF_{2n+1} mit Metallen zu metallorganischen Verbindungen der Alkali- oder Erdalkalireihe mit der allgemeinen Formel Metall-C_nF_{2n+1} in situ umgesetzt werden. Letztere

können anschließend mit den 17-Ketonen zu 17α-Fluoralkyl-17ß-hydroxyverbindungen umgesetzt werden. (DE 197 06 061 A1). Die 17α-Fluoralkoxymethylgruppierung kann vorzugsweise durch Ringöffnungreaktion aus einem entsprechenden 17(20)-Spiroepoxid eingeführt werden [Ponsold, Hübner, Schnabel, Strecke, *Arzneimittel-Forschung (Drug Res.)*, 24 (1974) 896–900] eingeführt werden.

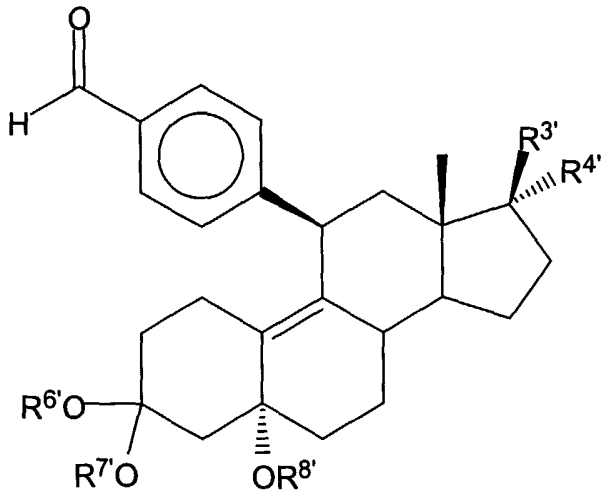
Das Verfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien mit der allgemeinen Formel **II**:



II

die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der allgemeinen Formel **I** benötigt werden, ist in EP 0 411 733 A2 und DE 43 32 283 A1 beschrieben:

Zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel **II** kann beispielsweise eine mit der nachfolgenden allgemeinen Formel **III** angegebene Verbindung verwendet werden, wobei $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ und $R^{8'}$ die Bedeutung der in EP 0 411 733 A2 in Formel **II** angegebenen entsprechenden Reste $R^{3'}$, $R^{4'}$, R^6, R^7 bzw. R^8 haben:



III

und diese hierzu unter Säurebehandlung in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Erwärmung, in eine Verbindung überführt werden, bei der die Reste in 3-Stellung zu einer 3-Oxo-Gruppe umgesetzt und durch Austritt der Hydroxygruppe in 5α-Stellung eine $\Delta^{4,5}$-Doppelbindung im Steroidgrundgerüst gebildet werden. Hierzu sind in EP 0 411 733 A2 nähere Angaben enthalten, die hiermit als Offenbarung in die vorliegende Anmeldung aufgenommen werden. Die zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel **III** eingesetzten Verfahren, die von den letztendlich gewünschten Substituenten der erfindungsgemäßen Verbindungen abhängen, sind in EP 0 411 733 A2 ebenfalls näher angegeben. Daher wird die sich darauf beziehende Offenbarung in diesem Dokument ebenfalls in die vorliegende Anmeldung aufgenommen. Die entsprechenden Angaben in DE 43 32 283 A1 zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel **II** werden ebenfalls als Offenbarung in die vorliegende Anmeldung mit aufgenommen.

Zur Bildung der Benzaldoximgruppe und damit zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der allgemeinen Formel **I** wird in erfindungsgemäßer Weise vorgeschlagen, die durch Einführung der fluorierten Alkylgruppe in 17β-Stellung erhaltene Verbindung mit der allgemeinen Formel **II** mit einem Salz eines Hydroxylamins in einem basischen Lösungsmittel umzusetzen, so

dass ein17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroid entsteht, worin R_1 Wasserstoff ist, und diese Verbindung anschließend gegebenenfalls zu verestern, zu verethern oder in ein entsprechendes Carbamat, Kohlensäure- oder Thiokohlensäure-Derivat zu überführen. Die weiteren Reste R_2 und R_3 in dieser allgemeinen Formel haben die weiter oben angegebenen Bedeutungen. Das Salz des Hydroxylamins ist dabei vorzugsweise ein Hydrochlorid oder Hydrosulfat. Das basische Lösungsmittel ist vorzugsweise Pyridin.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann die Verbindung mit der allgemeinen Formel **II** in einer alternativen Ausführungsform der Erfindung auch mit einer Verbindung mit der allgemeinen Formel NH_2—O—R_1, worin R_1 die vorgenannte Bedeutung hat, umgesetzt werden. Auch diesbezüglich wird auf die entsprechende Beschreibung in DE 43 32 283 A1 verwiesen, die hiermit in die Offenbarung der vorliegenden Anmeldung mit aufgenommen wird.

Die Methoden für die *in vitro*- und die *in vivo*-Tests mit den erfindungsgemäßen Verbindungen können EP 0 411 733 A2 sowie DE 43 32 283 A1 entnommen werden:

Die erfindungsgemäßen 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide werden am Progesteronrezeptor gebunden (vgl. **Tab.1**) und besitzen im Vergleich zu RU 486 (11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on) in der Regel eine deutlich reduzierte antiglucocorticoide Wirkung, nachgewiesen durch die verminderte Glucocorticoid-Rezeptorbindung *in vitro* (vgl. **Tab.1**).

Tabelle 1

Rezeptorbindung von 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroiden

Verbindung nach Beispiel	relative molare Bindungs-affinität RBA (%) zum Progesteronrezeptor Progesteron = 100 %	relative molare Bindungs-affinität RBA (%) zum Glucocorticoidrezeptor Dexamethason = 100 %
1	272	163
2	123	113
3	98	187
4	23	10
5	0,5	10
6	230	84
zum Vergleich:		
RU 486 (Mifepriston) *	506	685
Onapriston	22	39

* RU 486:

11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on

Tabelle 2

Frühabortive Wirkung bei der Ratte nach subcutaner Applikation vom 5.-7.-Graviditätstag [Applikation 0,2 ml /Tier/Tag in Benzoylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v)

Substanz	Dosis (mg/Tier/Tag)	Komplette Graviditätshemmung *	
		N# /N	
Vehikel		0/6	0
Beispiel 1	1	4/4	100
	0,3	4/4	100
	0,1	1/4	75
	0,03	0/6	0
Beispiel 2	1	5/5	100
Beispiel 3	1	4/4	100
Beispiel 4	1	2/4	50
Beispiel 6	1	4/4	100
	0,3	4/4	100
	0,1	0/4	0
RU 486 **	3	5/5	100
	1	1/5	20
	0,3	0/5	0
ZK 230 211 ***	3	4/4	100
	1	3/4	75
	0,3	0/6	0

* leere Uteri

** RU 486:

11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-estra-4,9-dien-3-on

*** ZK 230211:

11β-(4-Acetylphenyl)-17β-hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-estra-4,9-dien-3-on

N: Zahl der angepaarten Weibchen

N#: Zahl der nichtgraviden Weibchen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur postmenopausalen Substitutionstherapie und zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen, wie Uterusmyomen, sowie zur Behandlung dysmenorischer Beschwerden geeignet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneistoffe (pharmazeutische Präparate) zur oralen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Anwendung, die zusammen mit üblichen Trägern und gegebenenfalls Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung mit der allgemeinen Formel **I** als Wirkstoff enthalten.

Erfindungsgemäße Arzneimittel werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise allgemein eingesetzten Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in einer geeigneten Dosierung und in an sich bekannter Weise hergestellt. Bei einer bevorzugten oralen Darreichungsform werden vorzugsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen auch als Depotform zubereitet.

Daneben sind parenterale Arzneiformen, wie Injektionslösungen oder aber Suppositorien in Betracht zu ziehen.

Arzneiformen als Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit bekannten Hilfsstoffen, wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln, die einen Depoteffekt erzielen können, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Analog lassen sich Dragees durch Überziehen von analog zu den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker bereiten. Die Drageehülle kann dabei auch aus

mehreren Schichten bestehen, wobei beispielsweise die oben genannten Hilfsstoffe verwendet werden.

Die Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zur Verbesserung des Geschmacks mit Stoffen, wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker, und/oder mit Aromastoffen, wie Vanillin oder Orangeextrakt, versetzt werden. Weiterhin können sie mit Suspendierhilfsstoffen, wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsmitteln, wie *p*-Hydroxybenzoesäure, vermischt werden.

Die Kapseln können durch Mischen des Arzneistoffes mit Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, hergestellt werden, die dann in die Kapseln eingebracht werden.

Suppositorien können vorzugsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit geeigneten Trägermaterialien, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykolen oder dessen Derivaten, hergestellt werden.

Die galenische Zubereitung enthält die Wirkstoffe in einer Menge von 1 - 100 mg, wobei bei einer Anwendung am Menschen Mengen im Bereich von 1 - 600 mg pro Tag benötigt werden.

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die vorliegende Erfindung erläutert, aber nicht eingeschränkt.

Beispiel 1:

a) Herstellung der Ausgangsverbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd

1g 3,3-Dimethoxy-11ß-{[4-(1,1-ethylendioxy)methyl]phenyl}-5α-hydroxy-estr-9-en-17-on wird in 30 ml abs. THF gelöst, mit 1,0 g Molsieb 3Å versetzt und 30 Minuten lang unter Argon gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, tropft 1,5 ml Trifluormethyltrimethylsilan zu, rührt 10 Minuten lang nach und gibt dann 1 g Tetramethylammoniumfluorid zu. Nach 10 min bei 5°C wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 ml 1n HCl zersetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, gibt jeweils 100 ml Wasser und Essigester zu, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert die organische Phase ab und engt unter Vakuum ein. Nach Zugabe von Aceton verbleiben 1,05 g gelbe Kristalle. Umkristallisation aus Aceton und Behandlung mit *tert*-Butylmethylether ergeben 480 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl) -3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd. Die Mutterlauge wird mittels Chromatographie gereinigt und ergibt weitere 320 mg Aldehydprodukt.

Schmp.: 284 - 292°C (Aceton)

α_D = + 221° ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR: [300 MHz, $CDCl_3$, TMS]: 0,58 (s, 3H, H-18); 4,51 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H-11α), 5,81 (s, 1H, H-4), 7,38 (d, 2H, J = 8,3 Hz, CH-arom.); 7,81 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 9,97 (s, 1H, CH=O).

MS (m/e, 70 eV): 444,19061 (M^+, 100 %), 426,18390 ($M^+ - H_2O$).

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 1):

549 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd werden in 5 ml Pyridin gelöst, mit 83 mg Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Kieselgel (0,05-0,063 mm) mit einem Hexan/Essigester-Gradienten gereinigt. Es werden 493 mg Rohprodukt erhalten, die aus tert-Butylmethylether/n-Hexan umkristallisiert werden.

Schmp.: 163 - 167°C unter Zersetzung (*tert*-Butylmethylether/*n*-Hexan)

α_D = + 244° ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR: [300 MHz, $CDCl_3$, TMS]: 0,60 (s, 3H, H-18); 4,44 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H-11α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, J = 8,3 Hz, CH-arom.); 7,50 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,70 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H CH=N).
MS (m/e, 70 eV): 459,20001 (M^+), 442,199931 (M^+ - OH, 100 %).

Beispiel 2:

a) Herstellung der Ausgangsverbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd

20 g 3,3-Dimethoxy-11ß-{[4-(1,1-ethylendioxy)methyl]phenyl}-5α-hydroxy-estr-9-en-17-on werden in 600 ml Diethylether suspendiert und unter Rühren auf -78°C gekühlt. Es werden 48 g Pentafluorethyliodid zugegeben und anschließend langsam 76 ml einer 1,5 ml Lösung von Methyllithium-Lithiumbromid-

komplex in Diethylether zugetropft. Es wird 2 Stunden lang bei -78°C gerührt und dann auf 2 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml 70%iger Essigsäure aufgenommen und 60 min lang auf 60°C erwärmt. Man lässt abkühlen und versetzt mit 400 ml Wasser, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mit *tert*-Butylmethylether ausgekocht. Man erhält 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd.

Schmp.: 220 - 230°C (*tert*-Butylmethylether)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0,58 (s, 3H, H-18), 4,52 (d, 1H, J = 7,03 Hz, H-11α), 5,81 (s, 1H, H-4), 7,38 (d, 2H, J = 7,81 Hz, CH-arom.); 7,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 9,96 (s, 1H, CH=O).

^{19}F-NMR : 77,8 (3F,CF_3), 119 (2F,CF_2)

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 4)

2,5 g 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd werden in 32 ml Pyridin gelöst und mit 450 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid innerhalb von 4 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet und reinigt mittels Chromatographie. Nach Umkristallisation aus Aceton wird 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim erhalten.

Schmp.: 220 - 230°C

^{1}H-NMR: 0,59 (s, 3H, H-18); 4,45 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H-11α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, J = 8,2 Hz, CH-arom.); 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,10 (s, 1H CH=N) 8,24 (s, 1H, NOH),
^{19}F-NMR : 77,3 (3F,CF_3), 119 (2F,CF_2)

Beispiel 3:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-(ethylamino)carbonyl-oxim (Verbindung Nr. 6)

1,4 g 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 4) werden in 50 ml Toluol gelöst, mit 2,26 ml Triethylamin sowie 1,2 ml Ethylisocyanat versetzt und auf 60°C erwärmt. Das Gemisch wird 1,5 Stunden lang gerührt, auf 10°C gekühlt, mit 25 ml wässriger Ammoniaklösung sowie 100 ml Essigsäureethylester versetzt und 30 min lang nachgerührt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-(ethylamino)carbonyl-oxim.

Schmp.: 140 - 146°C (Essigsäureethylester)

^{1}H-NMR : 0,59 (s, 3H, H-18), 1,24 (t, 3H J= 7,2 Hz, CH_2 $\underline{CH_3}$) 4,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-11), 5,80 (s, 1H, H-4), 6,2(t, 1H J= 5,7 Hz, -NH-) 7,27 und 7,59 (2d , je 2H, J=9 Hz, CH-arom.), 8,29 (s, 1H, CH=N).
^{19}F-NMR(386 MHz): 77,6 (3F,CF_3), 119 (2F,CF_2)

Beispiel 4:

a) Herstellung der Ausgangsverbindung:

a1) Stufe A:

11ß-{[4-(1,1-Ethylendioxy)methyl]phenyl}-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3,3,17ß-trimethoxy-estr-9-en-5α-ol

602 mg 3,3-Dimethoxy-11ß-{[4-(1,1-ethylendioxy)-methyl]phenyl}-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-estr-9-en-5α,17ß-diol werden unter Kühlung und Argon-Schutzgas in 5 ml Toluol gelöst. 232 mg Kalium-*tert*-butanolat werden portionsweise im Wechsel mit Methyliodid in Toluol über 2 Stunden zugefügt. Nach 3 Stunden wird mit 20 ml Wasser versetzt, und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Toluol nachextrahiert, der vereinigte Extrakt neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Einengung werden 662 mg Rohprodukt als Schaum erhalten, das ohne weitere Reinigung in die Stufe B eingesetzt wird.

^{1}H-NMR: [400 MHz, $CDCl_3$, TMS]: 0,56 (s, 3H, H-18); 2,35 (s, 1H, OH), 3,20 und 3,22 (2s, je 3 H, 2 x OCH_3), 3,33 (s, 3H, OCH_3), 4,08 (m, 4H, Ethylenketal), 4,29 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11α), 4,62 (s, 1H, CH), 5,74 (s, 1H, 5-OH), 7,23 (d, 2H, J = 8,0 Hz, CH-arom.); 7,37 (d, 2H, J= 8,0 Hz, arom. CH)

a2) Stufe B:

4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd

640 mg 11ß-{[4-(1,1-Ethylendioxy)methyl]phenyl}-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3,3,17ß-trimethoxy-estr-9-en-5α-ol werden unter Argon-Schutzgas in 10 ml Aceton gelöst, mit 300 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde

lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird in 500 ml Eiswasser eingerührt, wobei ein Produkt flockig ausfällt. Mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 411 mg Rohprodukt, das mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie gereinigt wird.

Schmp.: 160 - 162°C (CH_2Cl_2, *tert*-Butylmethylether, *n*-Hexan)

α_D = + 200° ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR: [400 MHz, $CDCl_3$, TMS]: 0,61 (s, 3H, H-18); 3,36 (s, 3H, OCH_3), 4,49 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-11α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,38 (d, 2H, J = 7,6 Hz, CH-arom.); 7,81 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 9,96 (s, 1H, CH=O).
^{19}F-NMR (386 MHz): 78,3 (s), 110,5 (d) und 113,7 (d)

<u>b) Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung:</u>

4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 13)

Diese Verbindung wird entsprechend der Vorschrift gemäß Beispiel 2 aus 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin hergestellt.

Schmp.: 122 - 124°C (*tert*-Butylmethylether)

α_D = + 188° ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR: [400 MHz, $CDCl_3$, TMS]: 0,64 (s, 3H, H-18); 3,36 (s, 3H, OCH_3), 4,44 (d, 1H, J = 6,4 Hz, H-11α), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,21 (d, 2H, J = 7,6 Hz, CH-arom.); 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 8,02 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H CH=N).

Beispiel 5:

4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-1-on-(1E)-{O-[(4´-trifluormethoxy)phenylamino]carbonyl-oxim

Diese Verbindung wird entsprechend Beispiel 3 aus 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim mit 4-Trifluormethoxymethylphenylisocyanat in Toluol hergestellt.

farbloser Schaum

α_D = + 149° (Chloroform)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm, TMS): 0,64 (s, 3H, H-18), 3,36 (s, 3H, OCH_3), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-11), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,21 und 7,54 (2d , je 2H, J=8,8 Hz, CH-arom.), 7,31 und 7,65 (2d, je 2H, J= 8,0 Hz, CH-arom.), 8,16 (s, 1H, NH), 8,37 (s, 1H, CH=N).
^{19}F-NMR(386 MHz): 58,4 (s), 78,3 (s), 110,7(d) und 113,8 (d)

Beispiel 6:

a) Herstellung des Ausgangsmaterials:

a1) Stufe A:

4-[3,3-Dimethoxy-5α,17ß-dihydroxy-17α-[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-estr-9-en-11ß-yl]benzaldehyd-ethylenketal

70 ml DMSO werden mit 1,54 g Kalium-*tert*-butanolat bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft 0,8 ml Trifluorethanol zu, rührt 10 Minuten lang nach und fügt anschließend eine Lösung von 1,36 g 4-(3,3-Dimethoxy-5α-hydroxy-17(S)-spiroepoxy-estr-9-en-11ß-yl)-benzaldehyd-ethylenketal in 30 ml DMSO zu. Unter Argonschutz wird auf 40°C erwärmt. Nach jeweils 3 und 5 Stunden werden

weitere 0,8 ml Trifluorethanol und 1,54 g Kalium-*tert*-butanolat zugefügt. Nach 12 Stunden wird mit wässriger NH_4Cl-Lösung versetzt und mit Toluol ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 2,8 g Rohprodukt erhalten, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wird. Dieses gereinigte Produkt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

α_D = - 1° ($CHCl_3$)

MS: m/e 596,29809 M^+ ($C_{32}H_{43}F_3O_7$)

a2) Stufe B:

4-[17β-Hydroxy-17α-[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd

862 mg 4-[3,3-Dimethoxy-5α,17ß-dihydroxy-17α-(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-estr-9-en-11ß-yl-benzaldehyd-ethylenketal werden in 15 ml Aceton gelöst, mit 1,5 ml Wasser und 350 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und eingeengt. Man erhält 663 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd als Schaum. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt.

Schmp.: 100 - 103°C (Ether)

α_D = + 169° ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR: [400 MHz, $CDCl_3$, TMS]: 0,53 (s, 3H, H-18); 3,45 und 3,91 (2m, 2 xCH_2); 4,45 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11α), 5,81 (s, 1H, H-4), 7,37 (d, 2H, J = 8,1 Hz, CH-arom.); 7,81 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 9,98 (s, 1H, CH=O).

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]-benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 22)

Zur Herstellung der Titelverbindung werden 340 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluorethyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd gemäß Beispiel 2 umgesetzt. Es werden 326 mg Rohprodukt erhalten. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel $PF_{254\ nm}$ gereinigt.

Schmelzpunkt: 132 - 136°C (Ether)

α_D = + 182°

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ in ppm, TMS): 0,55 (s, 3H, H-18), 3,45 und 3,89 (m, je 2H, CH_2), 4,39 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-11), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,20 und 7,49 (2d, je 2H, J= 8,4 Hz, CH-arom.), 7,60 (s, 1H, OH), 8,11 (s, 1H, CH=N).
^{19}F-NMR(386 MHz): 58,4 (s), 78,3 (s), 110,7(d) und 113,8 (d)

Beispiel 7:

a) Herstellung der Ausgangsverbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl] benzaldehyd

965 mg 3,3-Dimethoxy-11ß-{[4-(1,1-ethylendioxy)methyl]phenyl}-5α-hydroxy-estr-9-en-17-on wird in 35 ml abs. THF gelöst, mit 1,0 g Molsieb 3Å versetzt und 30 Minuten lang unter Argon gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, tropft 0,5 ml 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyltrimethylsilan zu, rührt 10 Minuten lang nach und gibt dann 55 mg Tetrabutylammoniumfluorid zu. Nach 10 Minuten bei 5°C wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 10 ml 1n HCl zersetzt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, rührt 2 Stunden lang nach, kühlt wieder auf 0°C ab

und fügt weitere 0,5 ml 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyltrimethylsilan zu. Nach 15 Minuten wird die Lösung durch Zugabe von 15 ml 1N HCl hydrolysiert. Nach weiteren 30 Minuten werden 100 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugefügt, und die Lösung wird mit Essigester extrahiert. Man wäscht die organische Phase neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert die organische Phase ab und engt unter Vakuum ein. Das braune Rohprodukt (924 mg) wird mittels Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/*n*-Hexan 1:2 gereinigt. Umkristallisation aus Aceton/*n*-Hexan ergibt 485 mg 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd.

b) Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung:

4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl] benzaldehyd-(1E)-oxim (Verbindung Nr. 10)

Die Titelverbindung wird aus 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin gemäß Beispiel 2 hergestellt.

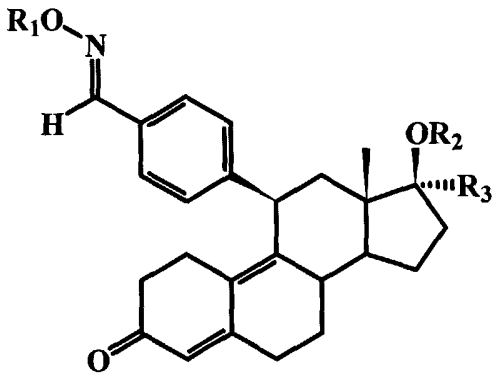
Schmp. 170 - 175°C

^{1}H-NMR: 0,59 (s, 3H, H-18); 4,45 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H-11α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, J = 8,2 Hz, CH-arom.); 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz); 8,10 (s, 1H CH=N) 8,24 (s, 1H, NOH)

Wie ein Fachmann leicht erkennen kann, sind beliebige Änderungen und Modifikationen der hier dargestellten bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung in den Schutzbereich der anliegenden Patentansprüche einbezogen. Dies schließt auch ein, dass beliebige Kombinationen der Merkmale der vorliegenden Erfindung in den Offenbarungsgehalt einbezogen werden.

Patentansprüche

1. 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide mit der allgemeinen Formel **I**



I

worin

R_1 für Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl, COR_4, $COOR_4$, $COSR_4$ oder $CONHR_5$ steht, worin **R_4** C_1- bis C_6-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist und worin **R_5** Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl ist,

R_2 für Wasserstoff, C_1- bis C_6-Alkyl oder C_1- bis C_6-Acyl steht und

R_3 für eine C_nF_{2n+1}-Gruppe, bei der n = 1, 2 oder 3 ist, oder für eine $CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$-Gruppe steht, bei der m = 0 oder 1 und n = 1, 2 oder 3 sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass **R_1** für Wasserstoff, Methyl, Formyl, Acetyl, Propionyl,

Benzoyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methylthiocarbonyl, Ethylthiocarbonyl, Ethylaminocarbonyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenylaminocarbonyl steht.

3. 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der substituierte Phenylaminocarbonylrest mit einem C_1- bis C_6-Perfluoralkylrest substituiert ist.

4. 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass $\mathbf{R_2}$ für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht.

5. 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass $\mathbf{R_3}$ für 1,1,1-Trifluormethl, 1,1,2,2,2-Pentafluorethyl, 1,1,2,2,3,3,3-Heptafluorpropyl oder 1,1,1-Trifluorethyloxy steht.

6. 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide nach einem der Ansprüche 1 - 5, nämlich

1) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim
2) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(Z)-oxim
3) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim
4) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim
5) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetyloxim
6) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

7) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

8) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

9) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

10) 4-[17β-Hydroxy-17α-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluorpropyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

11) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-oxim

12) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,1-trifluormethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]-benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

13) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

14) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-O-acetyloxim

15) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

16) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-{O-[(4´-trifluormethoxy)phenylamino]carbonyl}oxim

17) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethoxy)carbonyl]oxim

18) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(methoxy)carbonyl]oxim

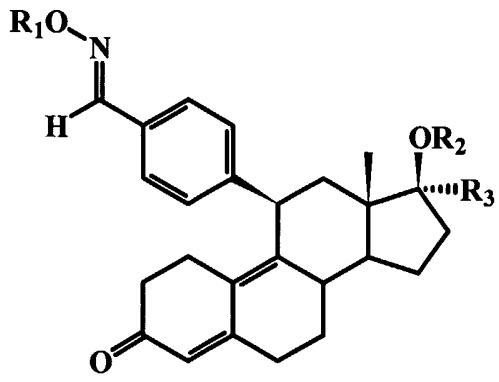
19) 4-[17β-Methoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylthio)carbonyl]oxim

20) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim

21) 4-[17β-Acetoxy-17α-(1,1,2,2,2-pentafluorethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl]benzaldehyd-1(E)-oxim

22) 4-[17β-Hydroxy-17α-[(1,1,1-trifluorethyloxy)methyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11ß-yl] benzaldehyd-1(E)-oxim.

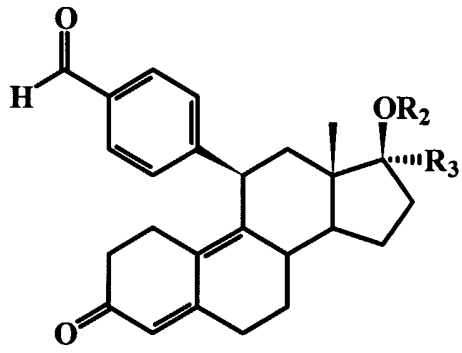
7. Verfahren zur Herstellung von 17α-fluoralkylierten 11ß-Benzaldoxim-Steroiden mit der allgemeinen Formel **I**



I

worin die Reste R_1, R_2 und R_3 die in den Ansprüchen 1 - 5 angegebenen Bedeutungen haben,

dadurch gekennzeichnet, dass ein 11ß-Benzaldehyd mit der allgemeinen Formel **II**



II

mit einem Salz eines Hydroxylamins in einem basischen Lösungsmittel umgesetzt wird, so dass ein 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroid entsteht, worin R_1 Wasserstoff ist, und diese Verbindung gegebenenfalls ver-

estert, verethert oder in ein entsprechendes Carbamat, Kohlensäure- oder Thiokohlensäure-Derivat überführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz des Hydroxylamins ein Hydrochlorid oder Hydrosulfat ist.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 und 8, dadurch gekennzeichnet, dass das basische Lösungsmittel Pyridin ist.

10. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens ein 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroid mit der allgemeinen Formel **I** nach einem der Ansprüche 1 - 6 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

11. Verwendung der 17α-Fluoralkyl-11ß-benzaldoxim-Steroide mit der allgemeinen Formel **I** nach einem der Ansprüche 1 - 6 zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte plication No
PCT/EP 03/04686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07J75/00

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

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 909 764 A (JENAPHARM GMBH) 21 April 1999 (1999-04-21) claim 1	1-11
A	DE 197 06 061 A (SCHERING AG) 13 August 1998 (1998-08-13) cited in the application claim 1	1-11

☐ 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
25 September 2003	09/10/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern plication No
PCT/EP 03/04686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0909764 A	21-04-1999	DE 19745085 A1	15-04-1999
		AT 185145 T	15-10-1999
		DE 59800034 D1	04-11-1999
		EP 0909764 A1	21-04-1999
DE 19706061 A	13-08-1998	DE 19706061 A1	13-08-1998
		AT 216397 T	15-05-2002
		AU 742834 B2	10-01-2002
		AU 6100598 A	26-08-1998
		BG 63875 B1	30-04-2003
		BG 103603 A	30-06-2000
		BR 9807667 A	15-02-2000
		CN 1324802 A	05-12-2001
		CN 1246865 T	08-03-2000
		DE 59803856 D1	23-05-2002
		DK 970103 T3	22-07-2002
		EA 3092 B1	26-12-2002
		EE 9900339 A	15-02-2000
		WO 9834947 A1	13-08-1998
		EP 0970103 A1	12-01-2000
		ES 2175673 T3	16-11-2002
		HU 0000968 A2	28-10-2000
		JP 2001510479 T	31-07-2001
		NO 993811 A	04-10-1999
		NZ 336989 A	27-04-2001
		PL 334878 A1	27-03-2000
		PT 970103 T	30-09-2002
		SI 970103 T1	31-10-2002
		SK 103899 A3	16-05-2000
		TR 9901855 T2	21-04-2000
		TW 499434 B	21-08-2002
		US 2003134834 A1	17-07-2003
		US 6316432 B1	13-11-2001
		US 2002045774 A1	18-04-2002
		ZA 9800985 A	03-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 03/04686

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J75/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07J

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 909 764 A (JENAPHARM GMBH) 21. April 1999 (1999-04-21) Anspruch 1 ---	1-11
A	DE 197 06 061 A (SCHERING AG) 13. August 1998 (1998-08-13) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe-Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. September 2003	09/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Wolf, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna[illegible]ktenzeichen
PCT/EP 03/04686

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0909764 A	21-04-1999	DE 19745085 A1	15-04-1999
		AT 185145 T	15-10-1999
		DE 59800034 D1	04-11-1999
		EP 0909764 A1	21-04-1999
DE 19706061 A	13-08-1998	DE 19706061 A1	13-08-1998
		AT 216397 T	15-05-2002
		AU 742834 B2	10-01-2002
		AU 6100598 A	26-08-1998
		BG 63875 B1	30-04-2003
		BG 103603 A	30-06-2000
		BR 9807667 A	15-02-2000
		CN 1324802 A	05-12-2001
		CN 1246865 T	08-03-2000
		DE 59803856 D1	23-05-2002
		DK 970103 T3	22-07-2002
		EA 3092 B1	26-12-2002
		EE 9900339 A	15-02-2000
		WO 9834947 A1	13-08-1998
		EP 0970103 A1	12-01-2000
		ES 2175673 T3	16-11-2002
		HU 0000968 A2	28-10-2000
		JP 2001510479 T	31-07-2001
		NO 993811 A	04-10-1999
		NZ 336989 A	27-04-2001
		PL 334878 A1	27-03-2000
		PT 970103 T	30-09-2002
		SI 970103 T1	31-10-2002
		SK 103899 A3	16-05-2000
		TR 9901855 T2	21-04-2000
		TW 499434 B	21-08-2002
		US 2003134834 A1	17-07-2003
		US 6316432 B1	13-11-2001
		US 2002045774 A1	18-04-2002
		ZA 9800985 A	03-08-1999