(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2005-536463
(P2005-536463A)
(43)公表日　平成17年12月2日(2005.12.2)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07J 1/00	C07J 1/00	CSP	4C086
A61K 31/567	A61K 31/567		4C091
A61P 5/24	A61P 5/24		4H006
A61P 15/00	A61P 15/00		
A61P 15/12	A61P 15/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 25 頁）　最終頁に続く

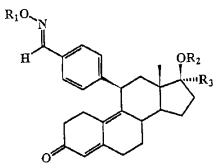
(21)出願番号　特願2004-501431 (P2004-501431)
(86)(22)出願日　平成15年5月5日(2003.5.5)
(85)翻訳文提出日　平成16年12月21日(2004.12.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/004686
(87)国際公開番号　WO2003/093292
(87)国際公開日　平成15年11月13日(2003.11.13)
(31)優先権主張番号　102 21 034.9
(32)優先日　平成14年5月3日(2002.5.3)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)
(31)優先権主張番号　60/449,401
(32)優先日　平成15年2月25日(2003.2.25)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　300049958
シエーリング　アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国　デー－１３３５３　ベルリン　ミューラーシュトラーセ　１７８
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100127085
弁理士　越阪部　倫子

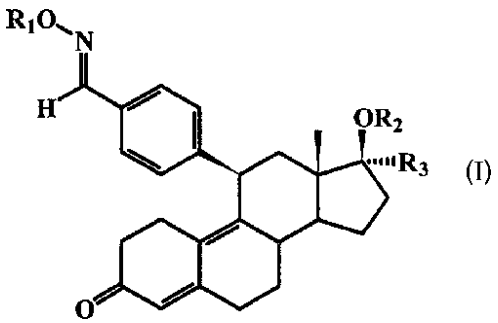
最終頁に続く

(54)【発明の名称】１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド、それらの製造方法、これらのステロイド類を含有する製剤及び医薬品製造のためのそれらの使用

(57)【要約】
以下の式Ｉ：
【化１】



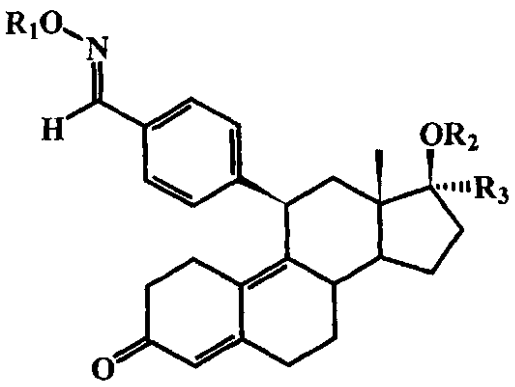
I



(I)

{式中、
R_1は、水素、C_1～C_6アルキル、COR_4、$COOR_4$、$COSR_4$又は$CONHR_5$を表し、ここで、
R_4は、C_1～C_6アルキル又は未置換若しくは置換のアリールであり、
R_5は、水素、C_1～C_6アルキル又は未置換若しくは置換のアリールであり；
R_2も、水素、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アシル

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式Ｉ：
【化１】

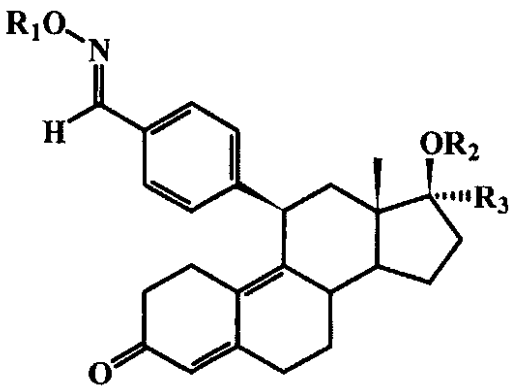


Ｉ

{式中、
R_1は、水素、C_1～C_6アルキル、COR_4、$COOR_4$、$COSR_4$又は$CONHR_5$を表し、ここで、
R_4はC_1～C_6アルキル又は未置換若しくは置換のアリールであり、
R_5は水素、C_1～C_6アルキル又は未置換若しくは置換のアリールであり；
R_2は、水素、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アシルを表し；及び
R_3は、C_nF_{2n+1}基、ここで、ｎ＝１、２若しくは３であり、又は$CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$基、ここで、ｍ＝０若しくは１であり、ｎ＝１、２若しくは３である、を表す。}
により表される、１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド、及びそれらの薬学的に適合する塩。
【請求項２】
前記R_1が、水素、メチル、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、エチルアミノカルボニル又は未置換若しくは置換のフェニルアミノカルボニルを表すことを特徴とする、請求項１に記載の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド。
【請求項３】
前記置換フェニルアミノカルボニル基が、C_1～C_6パーフルオロアルキル基で置換されている、請求項２に記載の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド。
【請求項４】
前記R_2が、水素、メチル又はアセチルを表す、請求項１～３のいずれか１項に記載の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド。
【請求項５】
前記R_3が、１，１，１－トリフルオロメチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル、１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル又は１，１，１－トリフルオロエチルオキシを表す、請求項１～４のいずれか１項に記載の１７α－フルオロアル

キル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド。
【請求項６】
以下の：
１）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、
２）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｚ）－オキシム、
３）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
４）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、
５）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－Ｏ－アセチルオキシム、
６）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
７）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルチオ）カルボニル］オキシム、
８）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エトキシ）カルボニル］オキシム、
９）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（メトキシ）カルボニル］オキシム、
１０）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、
１１）４－［１７β－メトキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、
１２）４－［１７β－メトキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
１３）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、
１４）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－Ｏ－アセチルオキシム、
１５）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
１６）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ

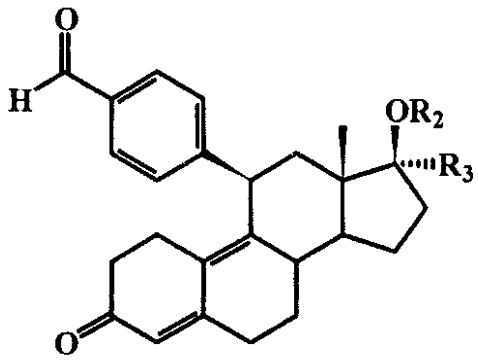
）－{Ｏ－［（４’－トリフルオロメチルオキシ）フェニル－アミノ］カルボニル}オキシム、
１７）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エトキシ）カルボニル］オキシム、
１８）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（メトキシ）カルボニル］オキシム、
１９）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルチオ）カルボニル］オキシム、
２０）４－［１７β－アセトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
２１）４－［１７β－アセトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、又は、
２２）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－［（１，１，１－トリフルオロエチルオキシ）メチル］－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム
である、請求項１～５のいずれか１項に記載の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド。
【請求項７】
以下の式Ｉ：
【化２】



Ｉ

{式中、R_1基、R_2基及びR_3基は、請求項１～５のいずれか１項に示す意味を有する}により表される１７α－フルオロアルキル化１１β－ベンズアルドキシムステロイドの製造方法であって、以下のステップ：
以下の式ＩＩ：

【化３】



II

により表される１１β－ベンズアルデヒドを、塩基性溶液中で、ヒドロキシルアミンの塩と反応させて、上記R_1が水素である１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイドを得ること；及び、

場合により、該化合物をエステル化、エーテル化又は転化して対応のカルバメート、カルボン酸誘導体又はチオカルボン酸誘導体とすること、

を含む、前記方法。

【請求項８】

前記ヒドロキシルアミンの塩が、塩酸塩又はヒドロ硫酸塩である、請求項７に記載の方法。

【請求項９】

前記塩基性溶媒が、ピリジンである、請求項７又は８に記載の方法。

【請求項１０】

請求項１～６のいずれか１項に記載の式Ｉにより表される、少なくとも１種の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド、及び少なくとも１種の薬学的に適合可能なビヒクルを含有する製剤。

【請求項１１】

医薬品の製造のための、請求項１～６のいずれか１項に記載の、式Ｉにより表される１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイドの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規な１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド、それらの製造方法、これらの活性成分を含有する製剤、及び医薬品、とりわけ子宮筋腫又は月経困難症等の婦人病の閉経後の補充療法のための医薬品の製造のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

抗黄体ホルモン活性を有するステロイド類は、既にＥＰ００５７１１５Ａ２により公知である。該文献によれば、これは、１１位において３－オキソ－エストラ－４，９－ジエン置換することができる。

【０００３】

特別な抗黄体ホルモンの性質を有するステロイド系列の１１β－ベンズアルドキシムは、ＤＥ４３３２２８３Ａ１、ＤＥ４３３２２８４Ａ１及びＤＥ１９８０９８４５Ａ１（ＷＯ９９４５０２３Ａ１）により公知である。

【０００４】

ＤＥ４３３２２８３Ａ１によれば、１７β位においてヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ又はアリールオキシで置換でき、１７α位においてω－フルオロアルキルで置換できる、１１β－ベンズアルドキシム－３－オキソ－エストラ－４，９－ジエン誘導体が、ＤＥ４３３２２８３Ａ１及びＤＥ４３３２２８４Ａ１に記載されている。

【０００５】

ＤＥ１９８０９８４５Ａ１には、置換１１β－ベンズアルドキシム－３－オキソ－エストラ－４，９－ジエンが記載されている。この場合、これらは、上記化合物のＳ置換カルボン酸チオールエステルである。また、これらの化合物は、１７β位においてヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ又はアリールオキシで置換でき、１７α位においてω－フルオロアルキルで置換できる。

【０００６】

これに対して、１７α－フルオロアルキル鎖を有するステロイド類が、ＤＥ１９７０６０６１Ａ１に開示されている。これらの化合物、とりわけＺＫ２３０２１１（１１β－（４－アセチルフェニル）－１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－エストラ－４，９－ジエン－３－オン）：Ｕ．Ｆｕｈｒｍａｎｎ；Ｈ．Ｈｅｓｓ－Ｓｔｕｍｐｐ，Ａ．Ｃｌｅｖｅ，Ｇ．Ｎｅｅｆ，Ｗ．Ｓｃｈｗｅｄｅ，Ｊ．Ｈｏｆｆｍａｎｎ，Ｋ．－Ｈ．Ｆｒｉｔｚｅｍｅｉｅｒ及びＫ．Ｃｈｗａｌｉｓｚ：Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０００，４３，５０１０－５０１６）は、ほとんど純粋に拮抗活性、高受容体選択性、及びとりわけ、腫瘍モデルにおける抗増殖活性を示す。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

本発明の基礎をなす目的は、公知の化合物と比較して顕著に減少した抗糖質コルチコイド作用を有し、且つ閉経後の補充療法又は子宮筋腫又は月経困難症等の婦人病の治療に好適である、抗黄体ホルモン作用を有する活性成分を見い出すことにある。

【０００８】

本発明の別の目的は、活性成分の製造方法を見い出すことにある。

【０００９】

さらに、本発明の目的は、前記活性成分を含有する製剤を見い出すことである。

【課題を解決するための手段】

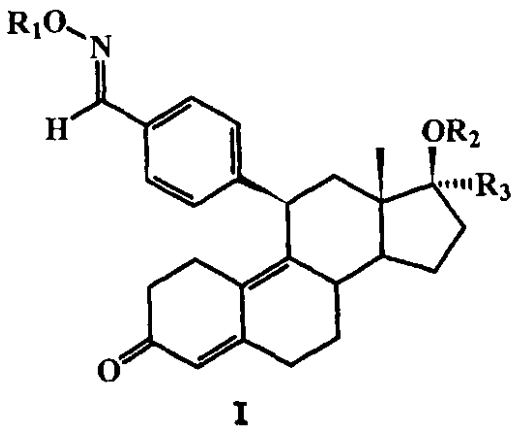
【００１０】

上記目的は、請求項１に記載の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイドにより、請求項７に記載のそれらの製造方法により、請求項１０に記載の本発明による化合物を含有する製剤により、並びに、請求項１１に記載の医薬品の製造のための本発明による化合物の使用により達成される。本発明の好ましい実施態様は、従属項に示されている。

【００１１】

本発明による化合物は、以下の式Ｉ：

【化１】



I

{式中、
R_1は、水素、C_1～C_6アルキル、COR_4、$COOR_4$、$COSR_4$又は$CONHR_5$を表し、ここで、
R_4はC_1～C_6アルキル又は未置換若しくは置換のアリールであり、
R_5は水素、C_1～C_6アルキル又は未置換若しくは置換のアリールであり；
R_2は、水素、C_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アシルを表し；及び
R_3は、C_nF_{2n+1}基、ここで、ｎは１、２若しくは３であり、又は$CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$基、ここで、ｍ＝０若しくは１であり、ｎ＝１、２若しくは３である、を表す。}により表される。

【００１２】

１１β位におけるフェニレン基と同様にステロイド骨格の全ての他の位置において、いずれかの他の置換基、とりわけアルキル基及びアリール基を、水素の代わりに結合できる。さらに、本発明は、これらの化合物の薬学的に適合可能な塩に関する。このような酸付加塩は、無機酸及び有機酸の塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、サリチル酸、アジピン酸及び安息香酸の塩であることができる。他の使用可能な酸は、例えば、Ｆｏｒｔｓｃｈｒｉｔｔｅ ｄｅｒ Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌｆｏｒｓｃｈｕｎｇ［Ｐｒｏｃｅｓｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｇｅｎｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ］，第１０巻、第２２４～２２５頁、Ｂｉｒｋｈａｕｓｅｒ Ｖｅｒｌａｇ，Ｂａｓｅｌ ａｎｄ Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ，１９６６並びにＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，第６６巻、第１～５頁（１９７７）に記載されている。

【００１３】

本発明で述べられているR_1基は、とりわけ水素原子又はメチル基又はアシル基、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基及びベンゾイル基、或いはカルボン酸エステル基、例えば、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基、或いはカルボン酸チオールエステル基、例えば、メチルチオカルボニル基又はエチルチオカルボニル基、或いはウレタン基、例えば、エチルアミノカルボニル基又は未置換若しくは置換フェニルアミノカルボニル基である。上記置換フェニルアミノカルボニル基は、好ましくはC_1～C_6パーフルオロアルキル基で置換されている。

【００１４】

R_2は、好ましくは水素原子、メチル基又はアセチル基を表す。

【００１５】

R_3は、特にｎ＝１、２又は３であるパーフルオロアルキルを表す。したがって、R_3は

、１，１，１－トリフルオロメチル、１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル又は１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピルを表すことができる。さらに、R_3が式$CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$で表される場合、R_3は１，１，１－トリフルオロエチルオキシメチルを表すことができ、この場合、ｍ＝１及びｎ＝１である。

【００１６】

本発明による化合物は、とりわけ以下の１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド類である：

１）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、

２）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｚ）－オキシム、

３）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、

４）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、

５）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－Ｏ－アセチルオキシム、

６）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、

７）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルチオ）カルボニル］オキシム、

８）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エトキシ）カルボニル］オキシム、

９）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（メトキシ）カルボニル］オキシム、

１０）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、

１１）４－［１７β－メトキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、

１２）４－［１７β－メトキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、

１３）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、

１４）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－Ｏ－アセチルオキシム、

１５）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチ

ル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
１６）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－｛Ｏ－［（４’－トリフルオロメチルオキシ）フェニル－アミノ］カルボニル｝オキシム、
１７）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エトキシ）カルボニル］オキシム、
１８）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（メトキシ）カルボニル］オキシム、
１９）４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルチオ）カルボニル］オキシム、
２０）４－［１７β－アセトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－［Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル］オキシム、
２１）４－［１７β－アセトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム、
２２）４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－［（１，１，１－トリフルオロエチルオキシ）メチル］－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１（Ｅ）－オキシム。

【００１７】

従来技術の文献には、１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド類及びそれらのエステル、チオールエステル又はウレタン誘導体は、開示されていない。したがって、本発明による化合物は、新規であり、いままでの文献からは公知ではない。上記化合物の作用の生物学的特徴は、記載されていない。「抗黄体ホルモン」についての全ての潜在用途をカバーすることはできない（Ｗ．Ｅｌｇｅｒ，Ｋ．Ｃｈｗａｌｉｓｚ，Ｒｅｐｒｏｄｕｋｔｉｏｎｓｍｅｄｉｚｉｎ［Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ］，１９９９，１５，３１８－３３５；Ｉ．Ｍ．Ｓｐｉｔｚ，Ｈ．Ｊ．Ｂｅｎｎｉｎｋ：Ｓｔｅｒｏｉｄｓ，２０００，６５，８３７－８３８）。本発明による化合物は、閉経後補充療法（エストロゲンと組み合わせてもよい）に好適であり、又は子宮筋腫又は月経困難症等の婦人病の治療に使用することができる。

【００１８】

また、本発明は、本発明による１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド類の製造方法に関する。

【００１９】

１７α－フルオロアルキル基は、当該技術分野において公知である方法により出発物質として使用されている１７－ケトンによりステロイド骨格に導入することができる。Ｒｕｐｐｅｒｔは、トリフルオロメチルトリメチルシランの製造について記載している（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ，１９８４，２５，２１９５）。これは、フッ化テトラブチルアンモニウムの存在下でアルデヒド類及びケトン類からのトリフルオロメチル基を導入するのに非常に好適である（Ｒ．Ｋｒｉｓｈｎａｍｕｒｔｉ，Ｄ．Ｒ．Ｂｅｌｌｅｗ，Ｇ．Ｋ．Ｓ．Ｐｒａｋａｓｈ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９１，５６，９８４及びＬａｍｂｅｒｔｈ，Ｊ．Ｐｒａｋｔ．Ｃｈｅｍ．，１９９６，３３８，５８６－５８７，Ｒｕｐｐｅｒｔ‘ｓ Ｒｅａｇｅｎｔ）。

【００２０】

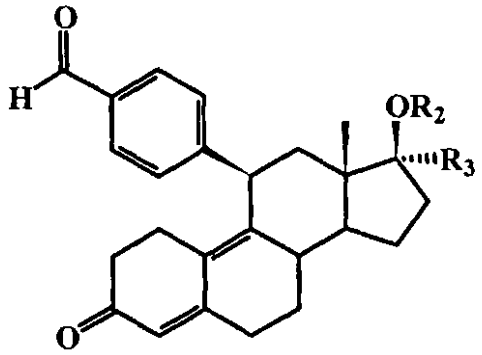
同族のフルオロアルキル基をステロイド骨格に導入するために、１７－ケトン類を出発

物質として使用することができる。このために、式ハロゲン－C_nF_{2n+1}により表されるフルオロアルキル化合物を、金属とインサイチュ反応させて、式金属－C_nF_{2n+1}で表されるアルカリ又はアルカリ土類系列の有機金属化合物を形成する方法が記載されている。後者を、１７－ケトン類と反応させて１７α－フルオロアルキル－１７β－ヒドロキシ化合物を形成できる（ＤＥ１９７０６０６１Ａ１）。この１７α－フルオロアルコキシメチル基は、開環反応により対応の１７（２０）－スピロエポキシドから導入することが好ましい［Ｐｏｎｓｏｌｄ，Ｈｕｂｎｅｒ，Ｓｃｈｎａｂｅｌ，Ｓｔｒｅｃｋｅ，Ａｒｚｎｅｉｍｉｔｔｅｌ－Ｆｏｒｓｃｈｕｎｇ［Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｇｅｎｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ］（Ｄｒｕｇ Ｒｅｓ．），２４（１９７４）８９６－９００］。

【００２１】

式Ｉにより表される本発明による化合物の製造に必要とされる以下の式ＩＩ：

【化２】



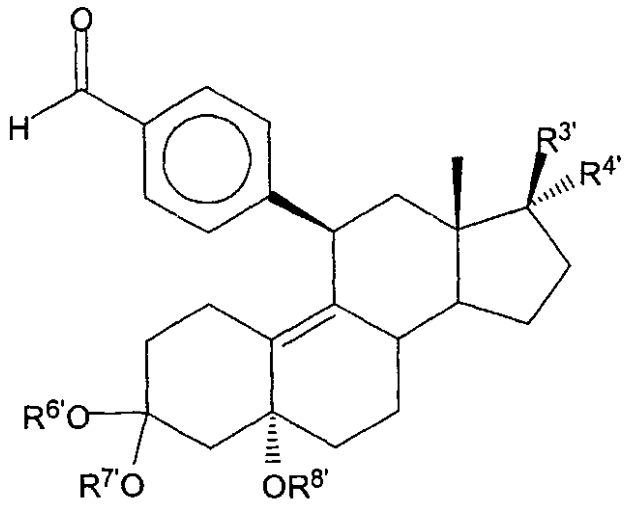
II

により表される出発物質の製造方法が、ＥＰ０４１１７３３Ａ２及びＤＥ４３３２２８３Ａ１に記載されている。

【００２２】

式ＩＩにより表される化合物の製造には、例えば、以下の式ＩＩＩ：

【化３】



III

により表される化合物を、使用することができ、ここで、$R^{3'}$、$R^{4'}$、$R^{6'}$、$R^{7'}$及び$R^{8'}$は、ＥＰ０４１１７３３Ａ２において式ＩＩ中で示される対応の$R^{3'}$基、$R^{4'}$基、R^{6}基、R^{7}基又はR^{8}基の意味を有する。これに関連して、後者は、水混和性溶媒中での酸処理下、場合により加熱しながら、ラジカルが３位で反応して３－オキソ基を形成する化合物に転化され、ステロイド骨格における$\Delta^{4,5}$－二重結合が、５α位におけるヒドロキシ基の放出により形成される。これに関連して、より詳細な情報が、ＥＰ０４１１７３３Ａ２に記載されており、これは、引用することにより本願の開示事項として含まれる。本発明による化合物の最終的に望ましい置換基に依存する式ＩＩＩにより表される化合物の製造に使用される方法も、ＥＰ０４１１７３３Ａ２中に、より詳細に示されている。したがって、この文献中のそれに関連する開示も、引用することにより本願に含まれる。式ＩＩにより表される化合物の製造についてＤＥ４３３２２８３Ａ１に記載の対応のデータも、本願の開示事項として含まれる。

【００２３】

ベンズアルドキシム基を形成するため、及びそして、本発明による式Ｉにより表される化合物を製造するため、本発明の方法によれば、１７β位にフッ化アルキル基を導入することにより得られる式ＩＩにより表される化合物をヒドロキシルアミンの塩と、塩基性溶媒中で反応させて１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイド、ここで、R_1は水素である、を生成し、その後、場合によりこの化合物をエステル化するか、この化合物をエーテル化するか、又はこの化合物を対応のカルバメート、カルボン酸誘導体又はチオカルボン酸誘導体に転化する。この式中の追加のR_2基及びR_3基は、さらに上記の意味を有する。この場合におけるヒドロキシルアミンの塩は、好ましくは塩酸塩又はヒドロ硫酸塩である。塩基性溶媒は、好ましくはピリジンである。

【００２４】

本発明による化合物の製造に際して、式ＩＩにより表される化合物を、本発明の別の実施態様において、式NH_2-O-R_1、式中、R_1は、上記の意味を有する、により表される化合物と反応させることもできる。また、これに関連して、本願の開示に含まれるＤＥ４３３２２８３Ａ１における対応の記載を参照されたい。

【００２５】

本発明による化合物についてのインビトロ及びインビボの試験の方法が、ＥＰ０４１１７３３Ａ２及びＤＥ４３３２２８３Ａ１に記載されている。

【００２６】

本発明による１７α－フルオロアルキル－１１β－ベンズアルドキシムステロイドは、プロゲステロン受容体に結合し（表１参照）、且つＲＵ４８６（１１β－（４－ジメチルアミノフェニル）－１７β－ヒドロキシ－１７α－プロピニル－エストラ－４，９－ジエン－３－オン）と比較して、一般的に、インビトロでのグルココルチコイド受容体結合の減少により検出されるかなり減少した抗グルココルチコイド作用を有する（表１参照）。

【００２７】

【表１】

表１

17α－フルオロアルキル－11β－ベンズアルドキシムステロイドの受容体結合

実施例による化合物	プロゲステロン受容体への相対結合親和性RBA（%）プロゲステロン＝100%	グルココルチコイド受容体への相対結合親和性RBA（%）デキサメタゾン＝100%
1	272	163
2	123	113
3	98	187
4	23	10
5	0.5	10
6	230	84
比較のための：		
RU 486（ミフェプリストン）*	506	685
オナプリストン	22	39

* RU 486：

11β－（４－ジメチルアミノフェニル）－17β－ヒドロキシ－17α－プロピニル－エストラ－４，９－ジエン－３－オン

【００２８】

【表２】

表２

妊娠第５日～第７日の間の皮下投与後のラットにおける早期中絶作用
[ベンゾイルベンゾエート／カストールオイル（１＋４ｖ／ｖ）中、
0.2ml／動物／日の投与]

物質	用量 (mg／動物／日)	妊娠の完全な阻害*	
		N# ／ N	
ビヒクル		0/6	0
実施例１	1	4/4	100
	0.3	4/4	100
	0.1	1/4	75
	0.03	0/6	0
実施例２	1	5/5	100
実施例３	1	4/4	100
実施例４	1	2/4	50
実施例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

【００２９】
【表３】

物質	用量 (mg／動物／日)	妊娠の完全な阻害*	
		N# ／ N	
ZK 230 211***	3	4/4	100
	1	3/4	75
	0.3	0/6	0

* 空の子宮
** RU 486：
11β－（４－ジメチルアミノフェニル）－17β－ヒドロキシ－17α－プロピニル－エストラ－４，９－ジエン－３－オン
*** ZK 230211：
11β－（４－アセチルフェニル）－17β－ヒドロキシ－17α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－エストラ－４，９－ジエン－３－オン
Ｎ ：つがいにした雌の数
N# ：非妊娠の雌の数

【００３０】

本発明による化合物は、閉経後の補充療法及び子宮筋腫等の婦人病の治療、さらには月経困難症の症状の治療に好適である。

【００３１】

また、本発明の対象は、経口、直腸、皮下、静脈内又は筋肉内用途の医薬物質（製剤）である。これは、一般的に使用されるビヒクル及び任意の希釈剤とともに、活性成分として式Ｉにより表される少なくとも一種の化合物を含有している。

【００３２】

本発明による医薬品は、一般的に使用される固体又は液体ビヒクル及び/又は希釈剤並びに所望の種類の投与に対応した普通の一般的に使用される補助剤の好適な用量によって及び当該技術分野において公知の方法で製造される。好ましい経口分散形態においては、好ましくは錠剤、フィルム錠剤、被覆錠剤、カプセル、ピル、散剤、液剤又は懸濁剤も、デポー形態として調製される。

【００３３】

さらに、注射液又は坐剤等の非経口投与形態も、考慮される。

【００３４】

錠剤としての剤型は、例えば、活性成分を、公知の補助剤、例えば、デキストロース、糖類、ソルビトール、マンニトール、ポリビニルピロリドン、エクスプロッシブ、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸、結合剤、例えば、デンプン又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク、及び/又はデポー効果を得ることができる作用物質、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、酢酸フタル酸セルロース又はポリ酢酸ビニルと混合することにより製造することができる。錠剤は、いくつかの層からなることもできる。

【００３５】

被覆錠剤は、同じように、錠剤と同じように製造されるコアを、錠剤被膜に一般的に使用される作用物質、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、二酸化チタン又は糖類、で被覆することにより調製できる。この場合における被覆錠剤のシェルは、いくつかの層からなることもでき、そのために、例えば、上記した補助剤を使用する。

【００３６】

本発明による活性成分を含有する液剤又は懸濁剤を、風味を改善するために、サッカリン、サイクラミン酸塩又は糖類等の物質及び/又はバニラ又はオレンジエキス等の矯味・矯臭剤と混合することができる。さらに、これらを、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁補助剤、又はｐ－ヒドロキシ安息香酸等の防腐剤と混合することができる。

【００３７】

カプセルは、医薬物質をラクトース又はソルビトール等のビヒクルと混合した後、カプセルに導入することにより製造できる。

【００３８】

坐剤は、好ましくは活性成分を、中性脂肪又はポリエチレングリコール若しくはその誘導体等の好適な担体材料と混合することにより製造することができる。

【００３９】

生薬は、活性成分を１～１００ｍｇの量で含有する。ヒトに使用するときには、１～６００ｍｇ/日の範囲の量が必要である。

【００４０】

本発明を、以下の実施例により説明するが、これらには限定されない。

【実施例】

【００４１】

実施例１：

ａ）出発化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド

３，３－ジメトキシ－１１β－｛［４－（１，１－エチレンジオキシ）メチル］フェニル｝－５α－ヒドロキシ－エストレ－９－エン－１７－オン１ｇを、無水ＴＨＦ３０ｍｌに溶解し、モレキュラーシーブ３オングストローム１．０ｇと混合し、アルゴン下３０分間攪拌する。これを、０℃に冷却し、トリフルオロメチルトリメチルシラン１．５ｍｌを添加し、さらに１０分間攪拌し、その後フッ化テトラブチルアンモニウム１ｇを添加する。５℃で１０分間保持後、１Ｎ　ＨＣｌを１０ｍｌ添加して反応液を分解する。これを室温とし、水及び酢酸エチルを各々１００ｍｌ添加し、相分離し、有機相を洗浄して中性とし、硫酸ナトリウムにより乾燥し、有機相を濾取し、真空下で蒸発させて濃縮する。アセトンを添加後、黄色結晶１．０５ｇが残存する。アセトンからの再結晶及びｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルによる処理により、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（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－１１β－イル］ベンズアルデヒド４８０ｍｇが得られる。母液を、クロマトグラフィーにより精製し、アルデヒド生成物をさらに３２０ｍｇ得る。

【００４２】

融点：２８４～２９２℃（アセトン）

α_D＝＋２２１°（$CHCl_3$）

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

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

【００４３】

ｂ）本発明による化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（トリフルオロメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム（化合物番号１）：

５ｍｌのピリジン中、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（トリフルオロメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド５４９ｍｇの溶液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩８３ｍｇと混合し、室温で１．５時間攪拌する。次に、この溶液を、氷水にかき混ぜながら入れる。沈殿物を、吸引濾取し、水洗し、乾燥する。得られた粗生成物を、ヘキサン／酢酸エチル勾配によるシリカゲル（０．０５～０．０６３ｍｍ）クロマトグラフィーにより精製する。粗精製物４９３ｍｇが得られ、これをｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ｎ－ヘキサンから再結晶化する。

【００４４】

融点：１６３～１６７℃（分解を伴う）（ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ｎ－ヘキサン）

α_D＝＋２４４°（$CHCl_3$）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：［３００ＭＨｚ、$CDCl_3$、ＴＭＳ］：０．６０（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８）；４．４４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、Ｈ－１１α）、５．８０（ｓ、１Ｈ、Ｈ－４）、７．２０（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、ＣＨ－芳香族）；７．５０（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．３Ｈｚ）；７．７０（ｓ、１Ｈ、ＮＯＨ）、８．１０（ｓ、１Ｈ、ＣＨ＝Ｎ）。

ＭＳ（ｍ／ｅ、７０ｅＶ）：４５９．２０００１（M^+）、４４２．１９９３１（M^+－ＯＨ、１００％）。

【００４５】

実施例２：

ａ）出発化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド

３，３－ジメトキシ－１１β－｛［４－（１，１－エチレンジオキシ）メチル］フェニ

ル}－５α－ヒドロキシ－エストレ－９－エン－１７－オン２０ｇを、ジエチルエーテル６００ｍｌに懸濁し、攪拌しながら－７８℃に冷却する。ヨウ化ペンタフルオロエチル４８ｇを添加後、ジエチルエーテル中、メチルリチウム－臭化リチウム錯体１．５ｍｌの溶液を７６ｍｌ、ゆっくりと滴下する。これを、－７８℃で２時間攪拌後、飽和重炭酸ナトリウム溶液２リットルに注ぐ。次に、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、蒸発濃縮する。残留物を、７０％酢酸２００ｍｌに入れ、６０℃で６０分間加熱する。これを、室温まで冷却し、水４００ｍｌと混合することにより、生成物が沈殿する。沈殿物を吸引濾取し、水洗し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルとともに煮沸する。これにより、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒドが得られる。

【００４６】

融点：２２０～２３０℃（ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）

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

^{19}Ｆ－ＮＭＲ：７７．８（３Ｆ、ＣＦ$_{3}$）、１１９（２Ｆ、ＣＦ$_{2}$）

【００４７】

ｂ）本発明による化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム（化合物番号４）

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド２．５ｇを、ピリジン３２ｍｌに溶解し、室温、４時間以内でヒドロキシルアミン塩酸塩４５０ｍｇと反応させる。これを、氷水に注ぎ、生じた沈殿物を吸引濾取し、乾燥し、クロマトグラフィーにより精製する。アセトンから再結晶化した後、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシムが得られる。

【００４８】

融点：２２０～２３０℃

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

^{19}Ｆ－ＮＭＲ：７７．３（３Ｆ、ＣＦ$_{3}$）、１１９（２Ｆ、ＣＦ$_{2}$）

【００４９】

実施例３：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－１－オン－（１Ｅ）－｛Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル－オキシム（化合物番号６）

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］－ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム（化合物番号４）１．４ｇを、トルエン５０ｍｌに溶解し、トリエチルアミン２．２６ｍｌ及びエチルイソシアネート１．２ｍｌと混合し、６０℃に加熱する。得られた混合物を、１．５時間攪拌し、１０℃に冷却し、アンモニア水溶液２５ｍｌ及び酢酸エチル１００ｍｌと混合し、３０分間攪拌する。相分離後、有機相を、水洗して中性とし、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で蒸発させて濃縮する。残留物を、酢酸エチルから再結晶化する。これにより、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズア

ルデヒド－１－オン－（１Ｅ）－｛Ｏ－（エチルアミノ）カルボニル－オキシムが得られる。

【００５０】

融点：１４０～１４６℃（酢酸エチル）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：０．５９（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８）、１．２４（ｔ、３Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、$CH_2\underline{CH_3}$）、４．１２（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ、Ｈ－１１）、５．８０（ｓ、１Ｈ、Ｈ－４）、６．２（ｔ、１Ｈ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、－ＮＨ－）、７．２７及び７．５９（２ｄ；２Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ及びＣＨ－芳香族（各々））、８．２９（ｓ、１Ｈ、ＣＨ＝Ｎ）。

^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３８６ＭＨｚ）：７７．６（３Ｆ、CF_3）、１１９（２Ｆ、CF_2）

【００５１】

実施例４：

ａ）出発化合物の製造：

ａ１）Ａ段階：

１１β－｛［４－（１，１－エチレンジオキシ）メチル］フェニル｝－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３，３，１７β－トリメトキシ－エストレ－９－エン－５α－オール

３，３－ジメトキシ－１１β－｛［４－（１，１－エチレンジオキシ）－メチル］フェニル｝－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－エストレ－９－エン－５α，１７β－ジオール６０２ｍｇを、冷却しながら且つアルゴンカバーガス下で、トルエン５ｍｌに溶解する。２時間かけて、カリウム－ｔｅｒｔ－ブタノレート２３２ｍｇをすこしずつ、トルエン中ヨウ化メチルと交互に添加する。３時間後、これを、水２０ｍｌと混合し、相分離する。水相を、再びトルエンで抽出し、いっしょにした抽出物を、洗浄して中性とし、硫酸ナトリウムにより乾燥する。

【００５２】

蒸発濃縮後、粗生成物６６２ｍｇを泡状物として得て、これをさらに精製することなくＢ段階で使用する。

【００５３】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：［４００ＭＨｚ、$CDCl_3$、ＴＭＳ］：０．５６（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８）；２．３５（ｓ、１Ｈ、ＯＨ）、３．２０及び３．２２（２ｓ；３Ｈ、及び２ｘOCH_3（各々））、３．３３（ｓ、３Ｈ、OCH_3）、４．０８（ｍ、４Ｈ、エチレンケタール）、４．２９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、Ｈ－１１α）、４．６２（ｓ、１Ｈ、ＣＨ）、５．７４（ｓ、１Ｈ、５－ＯＨ）、７．２３（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、ＣＨ－芳香族）；７．３７（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、芳香族ＣＨ）

【００５４】

ａ２）Ｂ段階：

４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］－ベンズアルデヒド

１１β－｛［４－（１，１－エチレンジオキシ）メチル］フェニル｝－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３，３，１７β－トリメトキシ－エストレ－９－エン－５α－オール６４０ｍｇを、アルゴンカバーガス下で、アセトン１０ｍｌに溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸３００ｍｇと混合し、室温で１時間攪拌する。反応液を、氷水５００ｍｌにかき混ぜながら入れると、生成物が綿状に沈殿する。これを、重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、沈殿物を吸引濾取し、濾液を水洗し、乾燥する。分取用層クロマトグラフィーにより精製した粗精製物４１１ｍｇが得られる。

【００５５】

融点：１６０～１６２℃（CH_2Cl_2、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、ｎ－ヘキサン）

α_D＝＋２００°（$CHCl_3$）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：［４００ＭＨｚ、$CDCl_3$、ＴＭＳ］：０．６１（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８

）；３．３６（ｓ、３Ｈ、ＯＣＨ$_3$）、４．４９（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、Ｈ－１１α）、５．８０（ｓ、１Ｈ、Ｈ－４）、７．３８（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、ＣＨ－芳香族）；７．８１（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．８Ｈｚ）、９．９６（ｓ、１Ｈ、ＣＨ＝Ｏ）。

^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３８６ＭＨｚ）：７８．３（ｓ）、１１０．５（ｄ）及び１１３．７（ｄ）

【００５６】

ｂ）本発明による化合物の製造：

４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］－ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム（化合物番号１３）

ピリジン中、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］－ベンズアルデヒドから、実施例２に記載の指示に従って、この化合物を生成する。

【００５７】

融点：１２２～１２４℃（ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）

α_D＝＋１８８°（ＣＨＣｌ$_3$）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：［４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、ＴＭＳ］：０．６４（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８）；３．３６（ｓ、３Ｈ、ＯＣＨ$_3$）、４．４４（ｄ、１Ｈ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、Ｈ－１１α）、５．７９（ｓ、１Ｈ、Ｈ－４）、７．２１（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、ＣＨ－芳香族）；７．４９（ｄ、２Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）；８．０２（ｓ、１Ｈ、ＮＯＨ）、８．１０（ｓ、１Ｈ、ＣＨ＝Ｎ）。

【００５８】

実施例５：

４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］－ベンズアルデヒド－１－オン－（１Ｅ）－｛Ｏ－［（４’－トリフルオロメトキシ）フェニルアミノ］カルボニル－オキシム

トルエン中、４－トリフルオロメトキシメチルフェニルイソシアネートを用いて、４－［１７β－メトキシ－１７α－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシムから、実施例３に従って、この化合物を生成する。

【００５９】

無色泡状物

α_D＝＋１４９°（クロロホルム）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$、δ（単位：ｐｐｍ）、ＴＭＳ）：０．６４（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８）、３．３６（ｓ、３Ｈ、ＯＣＨ$_3$）、４．４８（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ、Ｈ－１１）、５．８０（ｓ、１Ｈ、Ｈ－４）、７．２１及び７．５４（２ｄ；２Ｈ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、及びＣＨ－芳香族（各々））、７．３１及び７．６５（２ｄ；２Ｈ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、及びＣＨ－芳香族（各々））、８．１６（ｓ、１Ｈ、ＮＨ）、８．３７（ｓ、１Ｈ、ＣＨ＝Ｎ）。

^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３８６ＭＨｚ）：５８．４（ｓ）、７８．３（ｓ）、１１０．７（ｄ）及び１１３．８（ｄ）

【００６０】

実施例６：

ａ）出発物質の製造：

ａ１）Ａ段階：

４－［３，３－ジメトキシ－５α，１７β－ジヒドロキシ－１７α－［（１，１，１－トリフルオロエチルオキシ）メチル］－エストレ－９－エン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－エチレンケタール

ＤＭＳＯ７０ｍｌを、室温でカリウム－ｔｅｒｔ－ブタノレート１．５４ｇとともに攪拌する。トリフルオロエタノール０．８ｍｌを滴下し、１０分間攪拌した後、３０ｍｌのＤＭＳＯ中、４－（３，３－ジメトキシ－５α－ヒドロキシ－１７（Ｓ）－スピロエポキシ－エストレ－９－エン－１１β－イル）－ベンズアルデヒド－エチレンケタール１．３６ｇの溶液を添加する。アルゴンカバーガス下、４０℃に加熱する。３時間後と５時間後の各々において、さらにトリフルオロエタノール０．８ｍｌ及びカリウム－ｔｅｒｔ－ブタノレート１．５４ｇを添加する。１２時間後、これを、NH_4Cl水溶液と混合し、トルエンとともに振とうする。通常の処理後、粗生成物２．８ｇが得られる。これを、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。この調製した生成物を、次の段階で直接使用する。

【００６１】

α_D＝－１°（$CHCl_3$）

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

【００６２】

ａ２）Ｂ段階：

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

アセトン１５ｍｌ中、４－［３，３－ジメトキシ－５α，１７β－ジヒドロキシ－１７α－（１，１，１－トリフルオロエチルオキシメチル）－エストレ－９－エン－１１β－イル－ベンズアルデヒド－エチレンケタール８６２ｍｇの溶液を水１．５ｍｌ及びｐ－トルエンスルホン酸３５０ｍｇと混合し、室温で１時間攪拌する。これを、水で希釈し、塩化メチレンで抽出する。有機相を洗浄して中性とし、乾燥し、蒸発濃縮する。４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，１－トリフルオロエチルオキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド６６３ｍｇが、泡状物として得られる。この粗生成物を、分取用層クロマトグラフィーにより精製する。

【００６３】

融点：１００～１０３℃（エーテル）

α_D＝＋１６９°（$CHCl_3$）

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

【００６４】

ｂ）本発明による化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，１－トリフルオロエチルオキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］－ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム（化合物番号２２）

標題の化合物の製造に際して、実施例２に準じて４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，１－トリフルオロエチルオキシメチル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド３４０ｍｇを反応させる。これにより、粗生成物３２６ｍｇを得る。この粗生成物を、シリカゲルPF_{254nm}を用いた分取用層クロマトグラフィーにより精製する。

【００６５】

融点：１３２～１３６℃（エーテル）

α_D＝＋１８２°

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$、δ（単位：ｐｐｍ）、ＴＭＳ）：０．５５（ｓ、３Ｈ、Ｈ－１８）、３．４５及び３．８９（ｍ；２Ｈ及びCH_2（各々））、４．３９（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ、Ｈ－１１）、５．８０（ｓ、１Ｈ、Ｈ－４）、７．２０及び７．４９（２ｄ；２Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ及びＣＨ－芳香族（各々））、７．６０（ｓ

、１Ｈ、ＯＨ）、８．１１（ｓ、１Ｈ、ＣＨ＝Ｎ）。

^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３８６ＭＨｚ）：５８．４（ｓ）、７８．３（ｓ）、１１０．７（ｄ）及び１１３．８（ｄ）

【００６６】

実施例７：

ａ）出発化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド

３５ｍｌの無水ＴＨＦ中、３，３－ジメトキシ－１１β－｛［４－（１，１－エチレンジオキシ）メチル］フェニル｝－５α－ヒドロキシ－エストレ－９－エン－１７－オン９６５ｍｇの溶液をモレキュラーシーブ３オングストローム１．０ｇと混合し、アルゴン下３０分間攪拌する。これを、０℃に冷却し、１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピルトリメチルシラン０．５ｍｌを滴下し、さらに１０分間攪拌し、その後フッ化テトラブチルアンモニウム５５ｍｇを添加する。５℃で１０分間保持後、１Ｎ　ＨＣｌを１０ｍｌ添加して反応液を分解する。これを室温とし、さらに２時間攪拌し、再び０℃に冷却し、さらに１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピルトリメチルシラン０．５ｍｌを添加する。１５分後、１Ｎ　ＨＣｌ　１５ｍｌを添加することにより、溶液を加水分解する。さらに３０分後、飽和塩化アンモニウム溶液１００ｍｌを添加し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出する。有機相を洗浄して中性とし、硫酸ナトリウムにより乾燥し、有機相を濾取し、真空下で蒸発させて濃縮する。褐色粗生成物（９２４ｍｇ）を、酢酸エチル／ｎ－ヘキサン１：２を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。アセトン／ｎ－ヘキサンからの再結晶により、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド４８５ｍｇが得られる。

【００６７】

ｂ）本発明による化合物の製造：

４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒド－（１Ｅ）－オキシム（化合物番号１０）

実施例２に準じて、ピリジン中、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより、４－［１７β－ヒドロキシ－１７α－（１，１，２，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロピル）－３－オキソエストラ－４，９－ジエン－１１β－イル］ベンズアルデヒドから標題の化合物を生成する。

【００６８】

融点：１７０～１７５℃

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

【００６９】

当業者には容易に分かるように、本明細書に示される本発明の好ましい実施態様の変更及び修正は、添付の特許請求の範囲の保護範囲に含まれる。また、これは、本発明の特徴のいずれかの組み合わせが開示内容に含まれることも意味する。

【国際調査報告】

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

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 ıktenzeichen
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 Klenzeichen 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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00 １１１	
Ｃ０７Ｂ 53/00	Ｃ０７Ｂ 53/00 Ｇ	

(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,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

(74)代理人 100082898
弁理士 西山 雅也
(72)発明者 リンク，スフェン
ドイツ連邦共和国，０７７４９ イェナ，ツィーゲンハイナー オベルベーク ３
(72)発明者 シュベルト，ゲルト
ドイツ連邦共和国，０７７４３ イェナ，ケーテ－コルビッツ－シュトラーセ １３
(72)発明者 トルヌス，インゴ
ドイツ連邦共和国，１６７６１ ヘンニークスドルフ，アホルンリンク ２１
(72)発明者 カウフマン，ギュンター
ドイツ連邦共和国，０７７４３ イェナ，シルバッハシュトラーセ １４
(72)発明者 エルガー，バルター
ドイツ連邦共和国，１４１９５ ベルリン，ショルレマー アレー １２ ベー
(72)発明者 シュナイダー，ビルギット
ドイツ連邦共和国，０７７４５ イェナ，ダマシュケベーク １９

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 DA09 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZC11 ZC42
4C091 AA01 BB05 BB09 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ01 KK02 LL01 MM03 NN01 PA03 PA05 PA09 PB01 PB02 PB03 QQ01 RR08
4H006 AA02 AC59 AC81 BW20

【要約の続き】
を表し；
R_3は、C_nF_{2n+1}基、ここで、ｎ＝１、２若しくは３であり、又は、$CH_2O(CH_2)_mC_nF_{2n+1}$基、ここで、ｍ＝０若しくは１であり、ｎ＝１、２若しくは３である、を表す。｝
により表される化合物及びそれらの薬学的に適合できる塩が記載されている。さらに、式Ｉで表される化合物の製造方法も、開示される。これらの化合物は、医薬品の製造に使用できる。