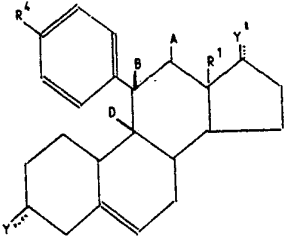
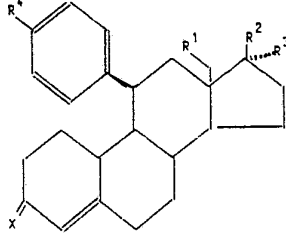




PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07J 21/00, 41/00, 31/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/18917 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Dezember 1991 (12.12.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01017 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juni 1991 (03.06.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 18 168.5 1. Juni 1990 (01.06.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE- RING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170/178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : OTTOW, Eckhard [DE/ DE]; Moltkestr. 48, D-1000 Berlin 45 (DE). NEEF, Gün- ter [DE/DE]; Markgraf-Albrecht-Str. 4, D-1000 Berlin 31 (DE). CLEVE, Arwed [DE/DE]; Blumenthalstr. 19, D-1000 Berlin 42 (DE). WIECHERT, Rudolf [DE/DE]; Petzower Str. 8A, D-1000 Berlin 39 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Pa- tent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelasse- nen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderun- gen eintreffen.</i>		
(54) Title: STARTING COMPOUNDS FOR THE PRODUCTION OF 10β-H STEROIDS AND PROCESS FOR PRODU- CING SUCH STARTING COMPOUNDS (54) Bezeichnung: AUSGANGSVERBINDUNGEN FÜR DIE HERSTELLUNG VON 10β-H-STEROIDEN UND EIN VER- FAHREN ZUR HERSTELLUNG DIESER AUSGANGSVERBINDUNGEN  (III)  (I)		
(57) Abstract Compounds of general formula (III), in which A and B together stand for an additional bond and D stands for a hydrogen atom or B and D together stand for an additional bond and A stands for a hydrogen atom and Y and Y' stand for protected keto groups and R¹ and R⁴ have the meaning given in the description, and a process for producing them are described. The new compounds are useful starting products for producing compounds of general formula (I), in which X, R¹, R², R³ and R⁴ have the meaning given in the description, with a strong antigestagenic activity.		
(57) Zusammenfassung Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel (III), worin A und B gemeinsam eine zusätzliche Bindung und D ein Wasserstoffatom oder B und D gemeinsam eine zusätzliche Bindung und A ein Wasserstoffatom und Y und Y' geschützte Keto- gruppen bedeuten sowie R¹ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie ein Verfahren zu deren Her- stellung beschrieben. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung der stark antigestagen wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin X, R¹, R², R³ und R⁴ die in der Beschreibung angegebene Be- deutung haben.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

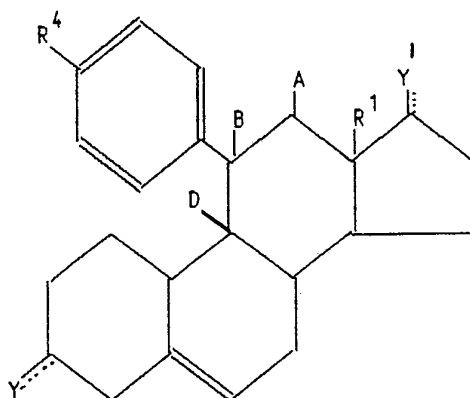
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

- 1 -

**AUSGANGSVERBINDUNGEN FÜR DIE HERSTELLUNG VON 10 β -H-STEROIDEN
UND EIN VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DIESER AUSGANGSVERBINDUNGEN**

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel III



(III),

worin

A und B gemeinsam eine zusätzliche Bindung und

D ein Wasserstoffatom oder

B und D gemeinsam eine zusätzliche Bindung und

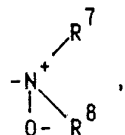
A ein Wasserstoffatom

bedeuten und

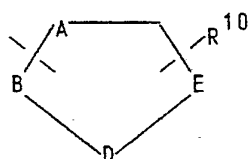
R⁴ für ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodatom, für eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, für einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₈-Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^8 \end{array}$, in welcher R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ein Was-

serstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeuten, oder für ein entsprechendes Aminoxid



oder für die Gruppierungen -OR⁹ oder -S(O)_iR⁹ mit i = 0, 1 oder 2, in welchen R⁹ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten, oder für einen Heteroarylrest der Formel Ia

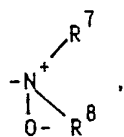


(IX),

in welchem A ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C- oder -C-N-C- und R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodat, eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest,

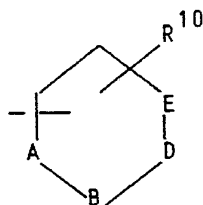
eine Aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder ein entsprechendes

Aminoxid



oder die Gruppierung $-OR^9$ oder $-S(O)_iR^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten, symbolisieren,

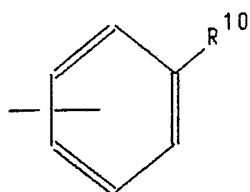
oder für einen Heteroarylrest der Formel Iβ



(Iβ),

in welchem A ein Stickstoffatom und -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C-, -C-N-C- oder -C-C-N- bedeuten und R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat,

oder für einen Phenylrest der Formel Iγ



(17),

worin R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat,
stehen,

Y und Y' eine geschützte Ketogruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe und
ein Wasserstoffatom, wobei Y und Y' identisch oder verschieden sein können,
sowie

R^1 eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten,

ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die für dieses Herstellungsverfahren
benötigten Ausgangsprodukte.

Bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-phenyl-5,11-estradien,

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-bromphenyl)-5,11-estradien.

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,9(11)-estradien,

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,9(11)-estradien,

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-phenyl-5,9(11)-estradien,

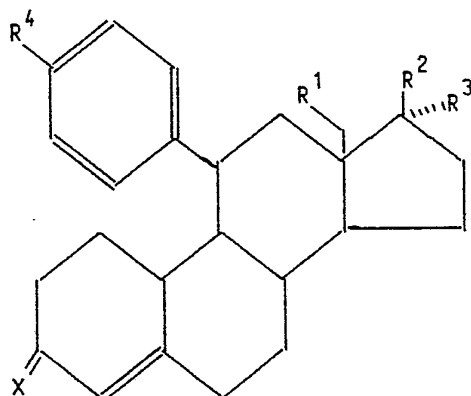
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-bromphenyl)-5,9(11)-estradien,

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,11-estradien,

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,11-estradien,

Außer der Ethylendioxygruppe kann für Y/Y' beispielsweise auch die 2,2-Dime-
thylpropylen-1,3-dioxygruppe stehen. Auch andere gängige Schutzgruppen sind
möglich. Steht Y und/oder Y' für eine geschützte Hydroxygruppe und ein Wasser-
stoffatom, kann die Hydroxygruppe beispielsweise als Methoxymethyl-, Methoxy-
ethyl-, Tetrahydropyranyl- oder Silylether geschützt sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III selbst dienen als Ausgangsprodukte
für das in der gleichzeitig eingereichten deutschen Patentanmeldung.....
beschriebene neue Verfahren zur Herstellung der Endverbindungen der allgemeinen
Formel I



(I),

worin

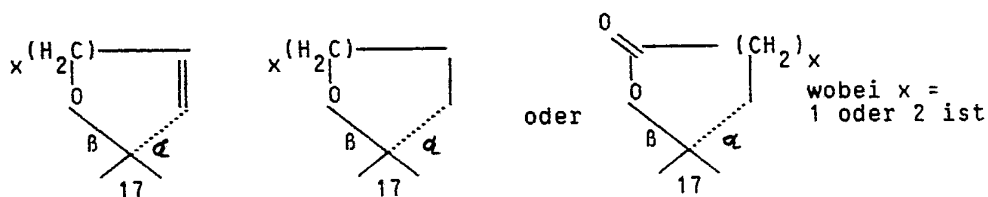
X für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppierung $>N-OH$ oder zwei Wasserstoffatome,

R^1 für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R^2 für eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_{10} -Alkoxy- oder C_1-C_{10} -Acyloxygruppe,

R^3 für ein Wasserstoffatom, die Gruppierung

$-(CH_2)_nCH_2Z$, wobei n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, Z ein Wasserstoffatom, die Cyanogruppe oder den Rest $-OR^5$ mit $R^5=H$, C_1-C_{10} -Alkyl oder C_1-C_{10} -Acyl bedeuten, die Gruppierung $-(CH_2)_m-C\equiv C-Y$, wobei m 0, 1 oder 2 und Y ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jod-Atom, einen C_1-C_{10} -Hydroxyalkyl-, C_1-C_{10} -Alkoxyalkyl-, C_1-C_{10} -Acyloxyalkylrest bedeuten, die Gruppierung $-CH=CH-(CH_2)_kCH_2R^6$, wobei k 0, 1 oder 2 und R^6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, einen C_1-C_4 -Alkoxy- oder C_1-C_4 -Acyloxyrest bedeuten, oder aber R^2 und R^3 gemeinsam für einen Rest der Formel



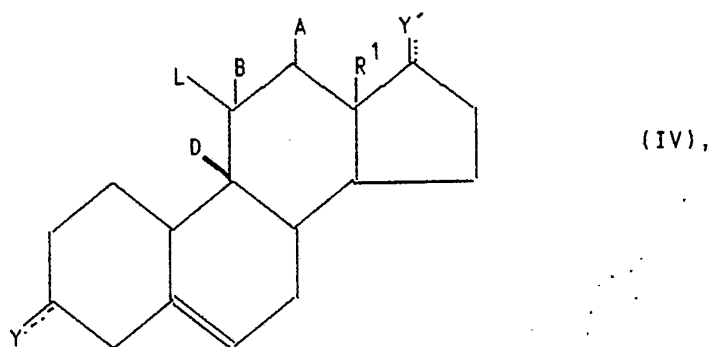
stehen,

sowie R^4 die bereits in der Formel III für diesen Substituenten angegebene Bedeutung hat.

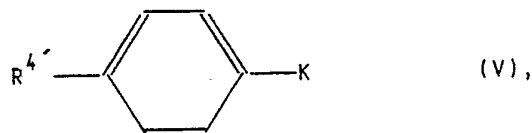
Zu den Endverbindungen der allgemeinen Formel I gehören auch deren pharmakologisch verträgliche Additionssalze mit Säuren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I selbst sind größtenteils bereits in der deutschen Patentanmeldung P 39 21 059.6 beschrieben. Sie besitzen in erster Linie wegen ihrer starken antigestagenen Eigenschaften großes Interesse.

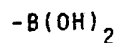
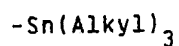
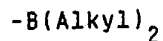
Gemäß vorliegender Erfindung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel III hergestellt, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin A, B und D sowie Y und Y' und R¹ die in Formel III angegebene Bedeutung haben und L für eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe C_nF_{2n+1}SO₂O- (n=1,2,3,4) steht, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Übergangsmetallkatalysators mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel V



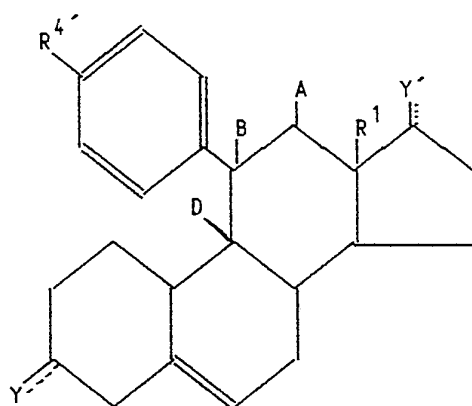
worin K für einen der Reste



Alkyl = C₁-C₄-Alkylrest

Hal = Cl, Br, J

und R^{4'} für einen der unter R⁴ genannten Reste stehen,
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa),

worin A, B und D sowie Y und Y' und R¹ die in Formel III und R⁴ die in Formel V angegebene Bedeutung haben und gegebenenfalls, wenn R⁴ in der Formel III eine andere Bedeutung als R⁴ in der Formel IIIa haben soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel IIIa, worin R⁴ für ein Bromatom steht oder nach Überführung einer für R⁴ stehenden Methoxygruppe in eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe C_nF_{2n+1}SO₂O- (n=1,2,3,4), mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin R⁴ die letztlich für diesen Substituenten in der Formel III gewünschte und K die bereits in Formel V angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

Für L in der Verbindung der allgemeinen Formel IV steht vorzugsweise die Trifluormethylsulfonyloxygruppe.

Als Übergangsmetallkatalysator zur Kupplung der Arylverbindung der allgemeinen Formel V mit der die Abgangsgruppe L aufweisenden Verbindung dient gemäß den Beispielen vorliegender Erfindung Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (siehe nachstehend angegebene Literatur); genauso gut könnte aber Nickeltetrakis(triphenylphosphin) oder ähnliche solche Übergangsmetallkatalysatoren verwendet werden.

Die Variante, daß der letztendlich gewünschte Substituent R⁴ über die Funktionalisierung eines Brom- oder Methoxysubstituenten R⁴ in der Verbindung IIIa

eingeführt wird, ist dann zu wählen, wenn die zu kuppelnde Arylverbindung der allgemeinen Formel V, worin $R^{4'}$ bereits mit R^4 identisch ist, nicht zugänglich oder zur Kupplung nicht geeignet ist.

Übergangsmetallkatalysierte Arylkupplungsreaktionen von Verbindungen des Typs der allgemeinen Formel V mit Verbindungen, die eine Abgangsgruppe tragen, sind beispielsweise beschrieben in: mit $-Sn(Alkyl)_3$ -substituierten Aromaten: J.E. McMurry and S. Mohanraj, *Tetrahydron Letters*, 24, No. 27, S. 2723-2726, 1983; X. Lu und J. Zhu, *Communications*, S. 726-727, 1987; Q.-Y. Chen und Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Letters* 27, No. 10, S. 1171-1174, 1986; S. Cacchi, P.G. Ciattini, E. Morera und G. Ortar, *Tetrahedron Letters* 27, No. 33, S. 3931-3934, 1986; A.M. Echavarren und J.K. Stille, *J.Am.Chem.Soc.* 1987, 109, S. 5478-5486 und *J.Am.Chem.Soc.* 1988, 110, S. 1557; mit $-B(OH)_2$ und $-B(OAlkyl)_2$ -substituierten Aromaten: Y. Hoshino, N. Miyaoura und A. Suzuki, *Bull.Chem.Soc. Jpn.* 61, 3008 (1988); H. Matsubara, K. Seto, T. Tahara and S. Takahashi; *Bull.Chem. Soc. Jpn.* 62, 3896 (1989); mit $-ZnCl$ -substituierten Aromaten: R. McCague, *Tet. Lett.*, 28, 701 (1987); A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. Pietroni, *Syn. Les.*, 1, 1990, S. 47.

Ist der Substituent $R^{4'}$ in der gekuppelten Verbindung der allgemeinen Formel IIIa nicht bereits der letztlich gewünschte Substituent R^4 , so können Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa in 4-Stellung des 11-Aromaten weiter funktionalisiert werden:

dazu wird entweder eine 4-Brom-phenyl-Verbindung IIIa mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



umgesetzt (EP-A 0349 481, Seite 11) oder es wird eine 4-Methoxy-phenyl-Verbindung IIIa durch Spaltung des Methylethers beispielsweise mit Natriummethanthio-
lat und Veresterung der freien OH-Verbindung mit einem Perfluoralkylsulfonsäureanhydrid $(C_nF_{2n+1}SO_2)_2O$ ($n=1,2,3,4$) (P.J. Stang, M. Hanack und L.R. Subramanian, *Synthesis* 85, (1982)) in die entsprechende 4-Perfluoralkylsulfonyloxy-phenyl-Verbindung überführt und diese mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI reagieren gelassen. Die Kupplung der 4-Brom bzw. der 4-Perfluoralkylsulfonyloxy-phenyl-Verbindung mit der Verbindung der allgemeinen Formel VI erfolgt

jeweils Übergangsmetallkatalysiert nach den bereits vorstehend zitierten Methoden. Zahlreiche solcher Kupplungsreaktionen speziell an Steroiden, die eine Trifluormethansulfonyloxygruppe in der 4-Stellung des 11 β -Phenylrings tragen, sind bereits in der EP-A 0 349 481 und EP-A 0 283 428 beschrieben.

Die für das hier beschriebene Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV sind durch Umsetzung von 3,3;17,17-Bis-(ethyldioxy)-5-estren-11-on (oder einer analogen Verbindung mit anderen geeigneten Ketoschutzgruppen) mit dem entsprechenden Perfluoralkylsulfonsäureanhydrid $(C_nF_{2n+1}SO_2)_2O$ [n=1,2,3,4] unter basischen Bedingungen erhältlich (M.E. Wright, S.R. Pulley, J. Org. Chem. 1989, 54, 2886).

Außer in der Form des Ethyldioxyketals können die Ketogruppen in der bereits vorstehend beschriebenen Weise (vgl. allgemeine Formel III) geschützt sein.

Vorzugsweise wird die Trifluormethylsulfonyloxyverbindung zur Gewinnung der Verbindungen der allgemeinen Formel III verwendet.

Als Base wird im Rahmen vorliegender Erfindung insbesondere 2,6-Di-tert.-butylpyridin eingesetzt; es kommen jedoch auch andere Pyridinderivate in Frage.

Die Erfindung wird anhand nachstehender Beispiele näher erläutert:

Beispiele**3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-11-trifluormethylsulfonyloxy-5,9(11)-estradien**

26,1 g (69,7 mmol) 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-5-estren-11-on werden in 350 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und unter Schutzgas mit 18 ml 2,6-Di-tertiär-butylpyridin versetzt. Nach Kühlen dieser Lösung auf 0°C werden 12,9 ml (76,8 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid langsam zutropft. Danach wird das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird es auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden neben 16,4 ml 2,6-Di-tertiär-butylpyridin und 5,1 g 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-5-estren-11-on 27 g 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-11-trifluormethylsulfonyloxy-5,9(11)-estradien als weißer Schaum erhalten.

$$[\alpha]_D^{20} = +104^\circ (\text{CHCl}_3; c=0.505)$$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5,58 ppm (1H,d breit $J=5\text{Hz}$, H-6); 3,7-4,0 ppm (8H,m, H-Ketale); 2,88 ppm (1H,d breit $J=11\text{Hz}$, H-10); 2,74 ppm (1H,dtr $J=16\text{Hz}$ und $J=2,5\text{Hz}$, H-12); 2,18-2,33 ppm (2H,m, H-4); 0,84 ppm (3H,s, H-18).

3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-11-trifluormethylsulfonyloxy-5,11-estradien

11,2 ml (80,1 mmol) Diisopropylamin werden bei -30 °C in 260 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Schutzgas vorgelegt und mit 1,8 ml einer 1,6 molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Anschließend wird die Lösung 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Nach Zutropfen einer Lösung von 10 g 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-5-estren-11-on in 130 ml absolutem Tetrahydrofuran wird zur Deprotonierung 45 Minuten bei 0 °C nachgerührt, dann das Reaktionsgemisch auf -78 °C heruntergekühlt und mit 13 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid durch langsames Zutropfen versetzt. Nach 2,5-stündigem Nachrühren bei -78 °C wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am

-10-

Vakuum eingeengt. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden neben 2,4 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-5-estren-11-on 5,9 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-trifluormethylsulfonyloxy-5,11-estradien als weißer Schaum erhalten.

Fp. = 128-129 °C (Diisopropylether); $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (CHCl_3 ; c=0.505)

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,9(11)-estradien

a) 21,6 g (42,6 mmol) 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-trifluormethylsulfonyloxy-5,9(11)-estradien werden in einem Gemisch aus 360 ml Toluol und 170 ml Ethanol gelöst und nacheinander mit 2,5 g Palladiumtetrakis(triphenylphosphin), 3,6 g Lithiumchlorid, 55 ml 2 m Natriumcarbonatlösung und 7,2 g (46,8 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Stunden bei 95 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 5 %-iger Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man erhält 19,2 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,9(11)-estradien als weißen Schaum.

b) 1,52 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11 -trifluormethylsulfonyloxy-5,9(11)-estradien werden in 25 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und mit 270 mg Lithiumchlorid und 350 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Nach fünfminütigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch mit 1,3 ml Tri-n-butyl-4-methoxyphenylzinn versetzt, 3 Stunden bei 110 °C unter Schutzgas gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Nach Filtration über Celite und Waschen des Filtrerrückstandes mit Ethylacetat wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingeengt. Chromatographie des Rückstandes an Aluminiumoxid (neutral, Stufe III) mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergeben 1,15 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)- 5,9(11)-estradien als weißen Schaum.

Exemplarisch ist die Darstellung einiger weiterer Produkte analog den obigen Vorschriften a) oder b) in der nachstehenden Tabelle aufgeführt :

-11-

Aromat (allg. Formel V)	Produkt	Ausbeute [%]	Physikalische Daten
a) 4-Methoxy-phenylboronsäure oder b) Tri-n-butyl-4-methoxyphenylzinn	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,9(11)-estradien	97	Fp. = 156 °C (Diisopropylether) $[\alpha]_D^{20} = -0,1^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.52)
a) 4-Methylphenylboronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,9(11)-estradien	92	Fp. = 175 °C (Diisopropylether) $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.505)
a) Phenylboronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-phenyl-5,9(11)-estradien		Fp. = 189 °C (Diisopropylether) $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.5)
a) 4-Bromphenylboronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-bromphenyl)-5,9(11)-estradien	62	Fp. = 171 °C (Diisopropylether) $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.5)
a) 4-(Dimethylamino)phenylboronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-[4-(dimethylamino)phenyl]-5,9(11)-estradien	98	Fp. = 211 °C (Diisopropylether) $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.52)

-12-

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,11-estradien

5,5 g (9,9 mmol) 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-trifluormethylsulfonyloxy-5,11-estradien werden in einem Gemisch aus 90 ml Toluol und 40 ml Ethanol gelöst und nacheinander mit 0,6 g Palladiumtetrakis(triphenylphosphin), 0,85 g Lithiumchlorid, 13 ml 2 m Natriumcarbonatlösung und 1,5 g (11 mmol) 4-Methylphenylboronsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 Stunde bei 95 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 5 %-iger Natronlauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat gewaschen und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert. Man erhält 4,27 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,11-estradien als weißen Schaum.

Exemplarisch ist die Darstellung einiger weiterer Produkte analog der obigen Vorschrift in der nachstehenden Tabelle aufgeführt :

-13-

Aromat	Produkt	Ausbeute [%]	Physikalische Daten
4-Methylphenyl- boronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11- (4-methylphenyl)-5,11-estradien	88	Fp. = 152 °C (Dilsopropylether) $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.505)
4-Methoxy- phenylboronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11- (4-methoxyphenyl)-5,11-estradien	92	Fp. = 148 °C (Dilsopropylether) $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$ (CHCl ₃ ; c=0.505)
Phenyl- boronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11- phenyl-5,11-estradien	91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ [ppm] : 7,12-7,4 (5H,m,H- aromatisch); 5,7 (1H, d J=1Hz,H-12); 5,6 (1H,d J=5Hz breit, H-6); 1,0 (3H,s,H-18)
4-Bromphenyl- boronsäure	3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11- (4-bromphenyl)-5,11-estradien	65	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ [ppm] : 7,37 (2H,d J=8,5Hz, H-aromatisch); 7,05 (2H,d=8,5Hz,H-aro- matisch); 5,72 (1H,d J=1Hz,H-12); 5,59 (1H,d J=5Hz breit, H-6); 0,96 (3H,s, H-18)

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-hydroxyphenyl)-5,9(11)-estradien

9,33 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,9(11)-estradien werden in 100 ml absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 5,6 g Natriummethanthiolat versetzt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird es auf Wasser gegossen und die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mehrmals mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet sie

- 14 -

über Natriumsulfat und engt am Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert und man erhält 8,67 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-hydroxyphenyl)-5,9(11)-estradien als weißen Schaum.

Fp. = 168-170 °C (Ethylacetat); $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ (CHCl_3 ; c=0,505)

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-trifluormethylsulfonyloxyphenyl)-5,9(11)-estradien

4,75 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-hydroxyphenyl)-5,9(11)-estradien werden unter Schutzgas zusammen mit 8,45 g 4-Dimethylaminopyridin in 160 ml absolutem Methylenchlorid gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 2,5 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid gelöst in 17 ml absolutem Methylenchlorid versetzt. Nach einstündigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und die wäßrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt am Vakuum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan chromatographiert und man erhält 4,21 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-trifluormethylsulfonyloxyphenyl)-5,9(11)-estradien.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,23 ppm (4H,s,H-aromatisch); 5,67 ppm (1H,d breit $J=5,5\text{Hz}$,H-6); 3,74-4,0 ppm (8H,m,H-Ketale); 2,94 ppm (1H,d breit $J=12,5\text{Hz}$,H-10); 2,85 ppm (1H,dtr $J=16\text{Hz}$ und $J=4\text{Hz}$,H-12); 0,9 ppm (3H,s,H-18).

3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-[4-(2-propenyl)phenyl]-5,9(11)-estradien

a) 3,6 g 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-trifluormethylsulfonyloxyphenyl)-5,9(11)-estradien werden in 48 ml absolutem Dioxan gelöst und mit 525 mg Lithiumchlorid und 1,5 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Nach fünfminütigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch mit 3,8 ml Tributylallylzinn versetzt, 3 Stunden bei Rückfluß unter Schutzgas gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Nach Filtration über Celite und Waschen des Filtrerrückstandes mit Ethylacetat wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

-15-

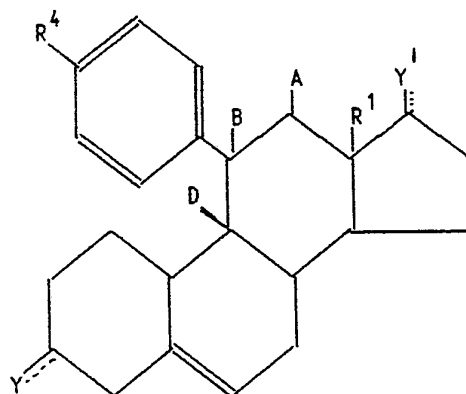
am Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergeben 2,48 g 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-11-[4-(2-propenyl)phenyl]-5,9(11)-estradien als weißen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,03-7,18 ppm (4H,m,H-aromatisch); 5,89-6,05 ppm (1H,m, H=CH-); 5,64 ppm (1H,d breit $J=5,5\text{Hz}$,H-6); 4,98-5,1 (2H,m,H-CH₂=); 3,7-4,0 ppm (8H, m,H-Ketale); 3,37 ppm (2H,d $J=6,5\text{ Hz}$,H-ar-CH₂); 3,01 ppm (1H,d breit $J=10,5\text{Hz}$,H-10); 2,84 ppm (1H,dtr $J=16\text{Hz}$ und $J=2,5\text{Hz}$,H-12); 0,92 ppm (3H,s,H-18).

b) 2,05 g 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-11-(4-bromphenyl)-5,9(11)-estradien werden in 80 ml absolutem Dioxan gelöst und 200 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Nach fünfminütigem Nachrühren wird das Reaktionsgemisch mit 3,9 ml Tributylallylzinn versetzt, 2 Stunden bei Rückfluß unter Schutzgas gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat verdünnt. Nach Filtration über Celite und Waschen des Filtrerrückstandes mit Ethylacetat wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum eingengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergeben 1,71 g 3,3;17,17-Bis-(ethylenedioxy)-11-[4-(2-propenyl)phenyl]-5,9(11)-estradien als weißen Schaum.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel III



(III),

worin

A und B gemeinsam eine zusätzliche Bindung und

D ein Wasserstoffatom oder

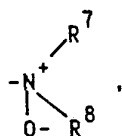
B und D gemeinsam eine zusätzliche Bindung und

A ein Wasserstoffatom

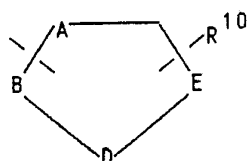
bedeuten und

R^4 für ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodatom, für eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, für einen geradketigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder für ein entsprechendes Aminoxid



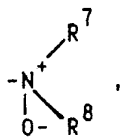
oder für die Gruppierungen $-OR^9$ oder $-S(O)_iR^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten, oder für einen Heteroarylrest der Formel Ia



(Iα),

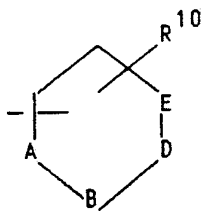
in welchem A ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C- oder -C-N-C- und R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Cyanogruppe, ein Chlor-, Fluor-, Brom-, Jodat, eine Trialkylsilyl-, Trialkylstannylgruppe, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten C_1 - C_8 -Alkyl-, -Acyl- oder Alkoxyalkylrest, für

eine Aminogruppe $-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$, in welcher R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeuten, oder ein entsprechendes Aminoxid



oder die Gruppierung $-OR^9$ oder $-S(O)_iR^9$ mit $i = 0, 1$ oder 2 , in welchen R^9 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxyphenyl-, Allyl- oder eine 2-Dimethylaminoethylgruppe bedeuten, symbolisieren,

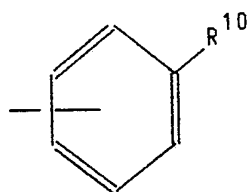
oder für einen Heteroarylrest der Formel Iβ



(Iβ),

in welchem A ein Stickstoffatom und -B-D-E- die Elementenfolge -C-C-C-, -N-C-C-, -C-N-C- oder -C-C-N- bedeuten und R^{10} die bereits angegebene Bedeutung hat,

oder für einen Phenylrest der Formel Iγ

(I_g),

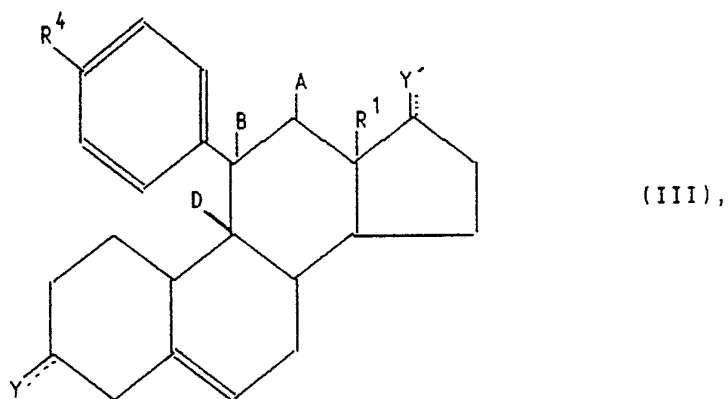
worin R¹⁰ die bereits angegebene Bedeutung hat,
stehen,

Y und Y' eine geschützte Ketogruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe und
ein Wasserstoffatom, wobei Y und Y' identisch oder verschieden sein können
sowie

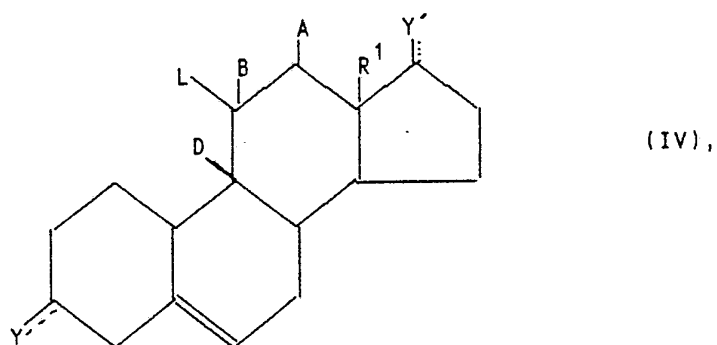
R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten.

2. 3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,9(11)-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,9(11)-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-phenyl-5,9(11)-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-bromphenyl)-5,9(11)-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methoxyphenyl)-5,11-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-methylphenyl)-5,11-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-phenyl-5,11-estradien,
3,3;17,17-Bis-(ethylendioxy)-11-(4-bromphenyl)-5,11-estradien.

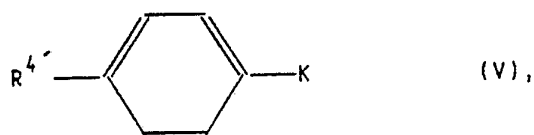
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III



worin A, B und D sowie Y und Y', R¹ und R⁴ die bereits in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

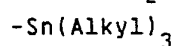
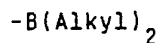


worin A, B und D sowie Y und Y' und R¹ die in Formel III angegebene Bedeutung haben und L für eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe $C_nF_{2n+1}SO_2O-$ ($n=1,2,3,4$) steht, in Gegenwart einer katalytischen Menge eines Übergangsmetallkatalysators mit einer Arylverbindung der allgemeinen Formel V

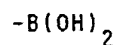


- 20 -

worin K für einen der Reste



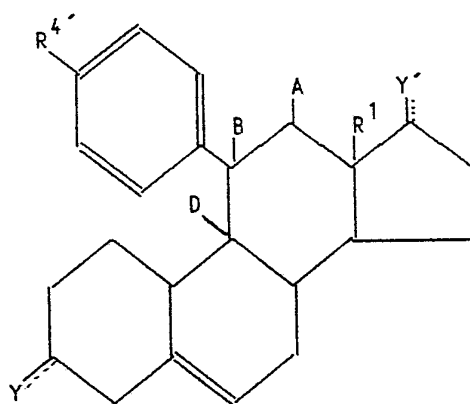
Alkyl = C₁-C₄-Alkylrest



Hal = Cl, Br, J

und R^{4'} für einen der unter R⁴ genannten Reste stehen,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa),

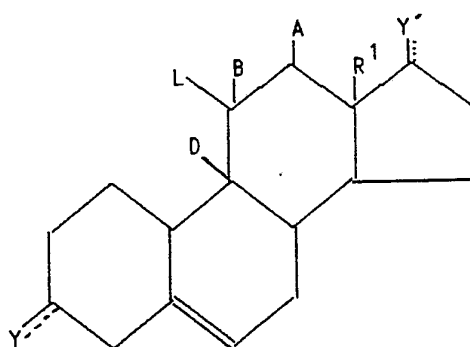
worin A, B und D sowie Y und Y' und R¹ die in Formel III und R^{4'} die in Formel V angegebene Bedeutung haben und gegebenenfalls, wenn R⁴ in der Formel III eine andere Bedeutung als R^{4'} in der Formel IIIa haben soll, eine Verbindung der allgemeinen Formel IIIa, worin R^{4'} für ein Bromatom steht oder nach Überführung einer für R^{4'} stehenden Methoxygruppe in eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe C_nF_{2n+1}SO₂O- (n=1,2,3,4) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI),

worin R⁴ die letztlich für diesen Substituenten in der Formel III gewünschte und K die bereits in Formel V angegebene Bedeutung haben, umgesetzt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV, in der für L eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe steht, umgesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß mit Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) als Übergangsmetallkatalysator umgesetzt wird.
6. Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV



(IV),

worin

A und B gemeinsam eine zusätzliche Bindung und

D ein Wasserstoffatom oder

B und D gemeinsam eine zusätzliche Bindung und

A ein Wasserstoffatom,

L eine Perfluoralkylsulfonyloxygruppe $C_nF_{2n+1}SO_2O^-$ ($n = 1, 2, 3, 4$),

R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe und

Y und Y' eine geschützte Ketogruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, wobei Y und Y' identisch oder verschieden sein

können,

bedeuten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/01017

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.CL.5	C07J 21/00	C07J 41/00 C07J 31/00
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System ¹	Classification Symbols	
Int.Cl.5	C07J 21/00	C07J 41/00 C07J 31/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	WO, A, 8705908 (ROUSSEL UCLAF) 8 October 1987 see the whole document in particular page 10	1
A	WO, A, 8903390 (N.S. BODOR) 20 April 1989 see the whole document	1
A	US, A, 4102907 (K.P. SHEPHARD) 25 July 1978 see the whole document	8
* Special categories of cited documents: ¹⁰ "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 "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		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
26 August 1991 (26.08.91)	1 October 1991 (01.10.91)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9101017
SA 48094

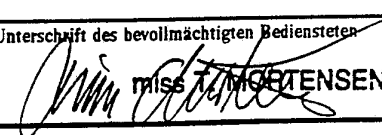
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 18/09/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8705908	08-10-87	FR-A- 2596395	02-10-87
		AU-B- 604692	03-01-91
		AU-A- 7167487	20-10-87
		EP-A, B 0262188	06-04-88
		JP-T- 63502902	27-10-88
		OA-A- 8505	29-07-88
		US-A- 4900725	13-02-90
WO-A- 8903390	20-04-89	EP-A- 0334853	04-10-89
US-A- 4102907	25-07-78	CH-A- 637973	31-08-83
		DE-A- 2806687	14-09-78
		FR-A, B 2383198	06-10-78
		JP-A- 53111053	28-09-78
		NL-A- 7802302	11-09-78

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/01017

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.C1.5 C 07 J 21/00 C 07 J 41/00 C 07 J 31/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.C1.5	C 07 J 21/00 C 07 J 41/00 C 07 J 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	WO,A,8705908 (ROUSSEL UCLAF) 08. Oktober 1987, siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 10 ---	1
A	WO,A,8903390 (N.S. BODOR) 20. April 1989, siehe das ganze Dokument ---	1
A	US,A,4102907 (K.P. SHEPHARD) 25. Juli 1978, siehe das ganze Dokument -----	8
¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "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 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 nabeliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26-08-1991		01.10.91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		 Miss T. MORTENSEN

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9101017
SA 48094

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 18/09/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8705908	08-10-87	FR-A- 2596395	02-10-87
		AU-B- 604692	03-01-91
		AU-A- 7167487	20-10-87
		EP-A, B 0262188	06-04-88
		JP-T- 63502902	27-10-88
		OA-A- 8505	29-07-88
		US-A- 4900725	13-02-90
WO-A- 8903390	20-04-89	EP-A- 0334853	04-10-89
US-A- 4102907	25-07-78	CH-A- 637973	31-08-83
		DE-A- 2806687	14-09-78
		FR-A, B 2383198	06-10-78
		JP-A- 53111053	28-09-78
		NL-A- 7802302	11-09-78

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82