

(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
18. August 2011 (18.08.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/098437 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/051781
- (22) Internationales Anmeldedatum:
8. Februar 2011 (08.02.2011)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2010 007 722.4
10. Februar 2010 (10.02.2010) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstraße 178, 13353 Berlin (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Magdeburger Str. 41a, 16548 Glienicke (DE). KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). MÖLLER, Carsten [DE/DE]; Pflugstr. 9a, 10115 Berlin (DE). ROTGERI, Andrea [DE/DE]; Damwildsteig 21, 13503 Berlin (DE). BONE, Wilhelm [DE/DE]; Drewitzer Str. 46, 13467 Berlin (DE). HUWE, Christoph [DE/DE]; Sandhauser Str. 111, 13505 Berlin (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Law and Patents, Pa-

tents and Licensing, Müllerstraße 178, 13353 Berlin (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung : PROGESTERONREZEPTORANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to 17-hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl derivatives of formula (I) exhibiting progesterone-antagonistic effects and to methods for the production thereof, to the use thereof for the treatment and/or prevention of diseases and to the use thereof for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, in particular uterine fibroids (myomas, uterine leiomyomas), endometriosis, menorrhagia, meningiomas, hormone-dependent mammary carcinomas and menopause-associated troubles or for fertility control and emergency contraception.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate der Formel I mit Progesteron antagonistisierender Wirkung und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Uterusfibroiden (Myomen, uterine Leiomyome), der Endometriose, von schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption.

WO 2011/098437 A2

Progesteronrezeptorantagonisten

Die Erfindung betrifft 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate der Formel I mit Progesteron antagonisierender Wirkung und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Uterusfibroiden (Myomen, uterine Leiomyome), der Endometriose, von schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption.

Diese Verbindungen sind wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe. Sie können unter anderem zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Behandlung von Uterusfibroiden oder der Endometriose, schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption verwendet werden. Zur Behandlung von Uterusfibroiden und der Endometriose können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch sequentiell in Kombination mit Gestagenen verabreicht werden. In einem solchen Behandlungsregime könnten die erfindungsgemäßen Verbindungen über einen Zeitraum von 1 – 6 Monaten gegeben werden, gefolgt von einer Behandlungspause oder einer sequentiellen Behandlung mit einem Gestagen über einen Zeitraum von 2 – 6 Wochen oder gefolgt von der Behandlung mit einem oralen Kontrazeptivum (OC-Kombinationen) über den gleichen Zeitraum.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als Progesteronrezeptorantagonist wurde in vitro in Transaktivierungstests und in vivo an der Ratte (Terminierung der frühen Schwangerschaft) gezeigt.

Verbindungen mit antagonistischer Wirkung am Progesteronrezeptor (kompetitive Progesteronrezeptorantagonisten) sind seit 1982 bekannt (RU 486; EP57115) und seither zahlreich beschrieben worden. Progesteronrezeptorantagonisten mit fluorierter 17 α -Seitenkette wurden in WO 98/34947 und Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000) veröffentlicht.

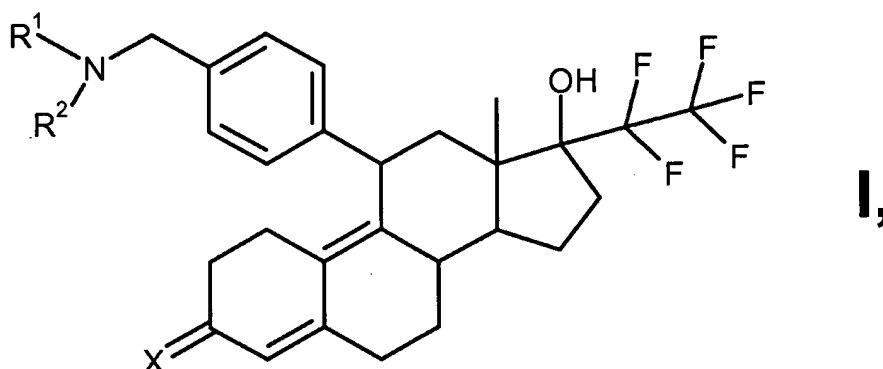
Als 4-Substituent am 11 β -Phenylring ist in verschiedenen klinischen und präklinischen Progesteronrezeptor-Antagonisten die Dimethylaminofunktionalität gewählt worden (z.B. Mifepriston, Onapriston, Ulipristal, Proellex). Vorteile des basischen Stickstoffatoms ist zum Beispiel eine, besonders im sauren wässrigen Medium, erhöhte Löslichkeit. Wie mehrfach beschrieben wurde, werden durch metabolischen Abbau einer oder beider Methylgruppen am Stickstoffatom Verbindungen mit einer aromatischen NH₂-Gruppe freigesetzt. Diese Anilin-Metabolite können potentielle Nebenwirkungen aufweisen.

Onapriston ist ein Progesteronrezeptorantagonist mit einer Dimethylaminofunktionalität, der sich in klinischen Studien befand. Bei einigen Patienten wurden Abnormalitäten in Leberfunktionstests beobachtet, die schließlich zur Einstellung der klinischen Studien geführt haben. Auch für Mifepriston, den einzigen auf dem Markt befindlichen Progesteronrezeptor-Antagonisten, der ebenfalls eine Dimethylaminogruppe in der 4-Position des 11 β -Phenylrestes trägt, wurden erhöhte Transaminaseaktivitäten beschrieben. Für beide Verbindungen, Onapriston und Mifepriston, wurden Verbindungen mit teilweiser oder vollständiger Demethylierung als Hauptmetabolite gefunden. Kürzlich wurden publiziert, dass eine Behandlung mit Proellex in höheren Dosierungen ebenfalls zu einer Induktion von Leberenzymen führt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, hoch potente kompetitive Progesteronrezeptorantagonisten zur Verfügung zu stellen, die die Vorteile eines basischen Stickstoffatoms in der 4-Position des 11 β -Phenylrestes aufweisen, aber keine freien Aniline als Metabolite bilden können und damit alternative Behandlungsmöglichkeiten gynäkologischer Erkrankungen zu schaffen.

Diese Aufgabe wurde gelöst, indem zwischen die Aminogruppe und den 11 β -Phenylrestes eine Methylengruppe eingeführt wurde. Die Verbindungen des allgemeinen Anspruchs 1 sind daher besonders geeignet um diese Aufgabe zu lösen. Während einige der unter Anspruch 1 genannten Verbindungen eine leicht reduzierte antagonistische Potenz am Progesteronrezeptor zeigen im Vergleich zu den analogen Anilinen, wurde überraschend gefunden, dass der Einbau von Carbonylfunktionen oder Sulfonylfunktionen in einer bestimmten Entfernung zur 11 β -Position des Steroidgerüsts zu einer deutlichen Erhöhung der antagonistischen Potenz führt. Einige dieser Verbindungen zeigen auch in präklinischen in vivo Versuchen eine sehr starke Progesteronrezeptor-antagonistische Aktivität und eine hervorragende Selektivität insbesondere gegenüber dem Glucocorticoidrezeptor. Diese Verbindungen sind daher bevorzugt. Besonders zu nennen sind die unter den experimentellen Beispielen 3, 11, 12, 13, 14 und 17 beschriebenen Verbindungen, wobei besonders für die unter Beispiel 11 und 12 beschriebenen Verbindungen hervorragende in vivo Eigenschaften in präklinischen Tests gefunden wurden.

Die vorliegende Erfindung betrifft 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel I:



5 worin

R¹ und R²

gleich oder verschieden sind und für

Wasserstoff,

einen gegebenenfalls Dimethylamin-substituierten C₁-C₁₀-Alkylrest,

10

einen gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit Halogen (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-Alkyl, -C(O)OH, -C(O)OAlkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHAlkyl, -C(O)NDialkyl, -C(O)NHAr, -C(O)NHHeteroaryl, -NH₂, -NH(C₁-C₁₀-Alkyl), -N(C₁-C₁₀-Alkyl)₂, insbesondere -N(CH₃)₂, -NHC(O)Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, -C₁-C₁₀-Alkyl, -C₁-C₁₀-Perfluor-Alkyl, -C₁-C₁₀-Acyl, -C₁-C₁₀-Acyloxy, -SO₂NH₂, -SO₂NHAlkyl oder -SO₂NDialkyl substituierten 6-10-

15

gliedrigen Arylrest, einen gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit den oben genannten Substituenten des 6-10-gliedrigen Arylrests substituierten 5-10-gliedrigen Heteroarylrest,

einen am Arylring gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit den oben genannten

20

Substituenten des 6-10-gliedrigen Arylrests substituierten C₁-C₆-Arylalkylrest oder einen am Heteroarylring gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit den oben genannten Substituenten des 6-10-gliedrigen Arylrests substituierten C₁-C₆-Heteroarylalkylrest stehen

oder aber

25

R¹ und R²

gemeinsam Bestandteil eines gegebenenfalls am Kohlenstoff Alkyl-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Aminoalkyl-substituierten bzw. am Stickstoff Alkyl-, Alkanoyl-, Carboxyl-, Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-, Phenylalkyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Sulfonyl-, Benzoyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylalkyl-, Arylalkyl-,

30

Heterocyclakyl-, Heteroarylalkyl- und Aminoalkyl-substituierten 3-10-gliedrigen Ringes sind, der gegebenenfalls Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome, die gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein können enthält, wobei an den 3-10-gliedrigen Ring gegebenenfalls ein Aromat ankondensiert sein kann,

5 X für ein Sauerstoffatom oder, NOR^3 oder NNHSO_2R^3 ,

R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die

10 Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen einschließlich der Racemate. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Jeder der genannten Substituenten am Steroid-Grundgerüst kann sowohl in einer α - als auch

15 in einer β -Stellung vorliegen.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegenden Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für

20 pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen – wenn eine basische Funktion enthalten ist – Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der

25 Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen – wenn eine saure Funktion enthaltend ist – Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder

30 Ammoniumsalze, wie sie durch Umsetzung mit entsprechenden anorganischen oder organischen Basen erhalten werden können. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen

35 mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin,

Ethylendiamin, N-Methylpiperidin, N-Methyl-glukamin, D-Methyl-glukamin, Ethyl-glukamin, 1,6-Hexadiamin, Glukosamin, N-Methylglycin, 2-Amino-1,3-propandiol, Tris-hydroxy-methylaminomethan und 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand eine Adduktbildung mit Lösungsmittelmolekülen zeigen. Das Lösungsmittel kann dabei in einem stöchiometrischen oder auch unstöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Bei stöchiometrischen Solvaten spricht man auch von Hemi-, (Semi-), Mono-, Sesqui-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, usw. Solvaten. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10 Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise durch enzymatische oder hydrolytische Prozesse umgesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders
15 spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl.

Der Alkylrest kann gegebenenfalls C₁-C₄-Dialkylamin-, insbesondere Dimethylamin-substituiert sein.
20

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, substituierten oder unsubstituierten carbocyclischen Rest, wie zum Beispiel Phenyl oder Naphthyl.

Der Arylrest kann ein-, zwei- oder mehrfach mit Halogen (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-Alkyl, -CO₂H, -CO₂-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHAlkyl, -C(O)NDialkyl, -C(O)NHAr₁, -
25 C(O)NHHeteroaryl, -NH₂, -NH(C₁-C₁₀-Alkyl), -N(C₁-C₁₀-Alkyl)₂, insbesondere -N(CH₃)₂, -NHC(O)Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, -C₁-C₁₀-Alkyl, -C₁-C₁₀-Perfluor-Alkyl, -C₁-C₁₀-Acyl, -C₁-C₁₀-Acyloxy, -SO₂NH₂ oder -SO₂NHAlkyl, -SO₂NDialkyl substituiert sein.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus
30 der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Furyl, Imidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isochinoliny, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Pyrazinyl, Chinolyl oder Tetrazolyl.

Der Heteroarylrest kann ein-, zwei- oder mehrfach mit Halogen (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-Alkyl, -CO₂H, -CO₂-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHAlkyl, -C(O)NDialkyl, -C(O)NHAr₁, -
35 C(O)NHHeteroaryl, -NH₂, -NH(C₁-C₁₀-Alkyl), -N(C₁-C₁₀-Alkyl)₂, insbesondere -N(CH₃)₂, -NHC(O)Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, -C₁-C₁₀-Alkyl, -C₁-C₁₀-Perfluor-Alkyl, -C₁-C₁₀-Acyl, -C₁-C₁₀-Acyloxy, -SO₂NH₂ oder -SO₂NHAlkyl, -SO₂NDialkyl substituiert sein.

Arylalkyl steht für Arylalkylgruppen, die im Ring bis zu 14 Kohlenstoffatome, bevorzugt 6-10 Kohlenstoffatome, und in der Alkylkette 1-8, bevorzugt 1-4, Kohlenstoffatome enthalten können. Als Arylalkylreste kommen beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl oder Naphthylethyl in Betracht.

5 Der Arylteil des Arylalkylrests kann ein-, zwei- oder mehrfach mit Halogen (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-Alkyl, -CO₂H, -CO₂-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHAlkyl, -C(O)NDialkyl, -C(O)NHAr, -C(O)NHHeteroaryl, -NH₂, -NH(C₁-C₁₀-Alkyl), -N(C₁-C₁₀-Alkyl)₂, insbesondere -N(CH₃)₂, -NHC(O)Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, -C₁-C₁₀-Alkyl, -C₁-C₁₀-Perfluor-Alkyl, -C₁-C₁₀-Acyl, -C₁-C₁₀-Acyloxy, -SO₂NH₂ oder -SO₂NHAlkyl, -SO₂NDialkyl substituiert sein.

10 Heteroarylalkyl steht für Heteroarylalkylgruppen, wobei Heteroaryl die oben definierte Bedeutung hat und die in der Alkylkette 1-8, bevorzugt 1-4, Kohlenstoffatome enthalten können. Als Heteroarylalkylreste kommen beispielsweise Furylmethyl, Thienylethyl oder Pyridylpropyl in Betracht.

Der Heteroarylteil des Heteroarylalkylrests kann ein-, zwei- oder mehrfach mit Halogen (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-Alkyl, -CO₂H, -CO₂-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHAlkyl, -C(O)NDialkyl, -C(O)NHAr, -C(O)NHHeteroaryl, -NH₂, -NH(C₁-C₁₀-Alkyl), -N(C₁-C₁₀-Alkyl)₂, insbesondere -N(CH₃)₂, -NHC(O)Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, -C₁-C₁₀-Alkyl, -C₁-C₁₀-Perfluor-Alkyl, -C₁-C₁₀-Acyl, -C₁-C₁₀-Acyloxy, -SO₂NH₂ oder -SO₂NHAlkyl, -SO₂NDialkyl substituiert sein.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, 20 soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

25 Für Verbindungen, in denen R¹ und R² gemeinsam Bestandteil eines gegebenenfalls substituierten Ringes sind, kann dieser Ring 3-10-gliedrig sein und neben dem vorhandenen Stickstoffatom nur Kohlenstoffatome oder aber bis zu 2 weitere Heteroatome tragen. Als weitere Heteroatome sind besonders, gegebenenfalls substituiertes Stickstoff, Sauerstoff, gegebenenfalls oxidiertes Schwefel zu nennen. Als Substituenten am Kohlenstoff kommen 30 Alkylgruppen, Carboxylgruppen, Alkylcarboxylgruppen, Alkylcarbonylgruppen, Aminocarbonylgruppen, Arylalkylgruppen, Heteroarylalkylgruppen, Aminoalkylgruppen in Betracht. Als Substituenten am Stickstoff kommen besonders Alkylgruppen, Alkanoylgruppen, Alkylcarboxylgruppen, Carboxylgruppen, Phenylgruppen, Phenylalkylgruppen, Pyridinyle, Pyrimidinyle, Pyrazinyle, Sulfonylgruppen, Benzoylgruppen, 35 Alkyl- oder Arylsulfonyl, Aminocarbonyl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl und Aminoalkyl in Frage. Schwefelatome im Ring können zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein. An den 3-10-gliedrigen Ring kann gegebenenfalls ein Aromat ankondensiert sein.

Als Ringe, die von R^1 und R^2 gemeinsam gebildet werden sind besonders Piperidine, Piperazine, Morpholine, Diazepane, Thiomorpholine, Dioxidothiomorpholine, Tetrahydropyrrole zu nennen.

- 5 Heterocyclyl im Sinne der Erfindung ist ein nicht aromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem mit mindestens einem Heteroatom oder einer Heterogruppe. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Als Heterogruppen können $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ vorkommen.

- 10 Heterocyclylalkyl steht für Heterocyclylalkylgruppen, wobei Heterocyclyl die oben definierte Bedeutung hat und die in der Alkylkette 1-6, bevorzugt 1-4, Kohlenstoffatome enthalten können. Als Heterocyclylalkylreste kommen beispielsweise Pyrrolidinoethyl in Betracht.

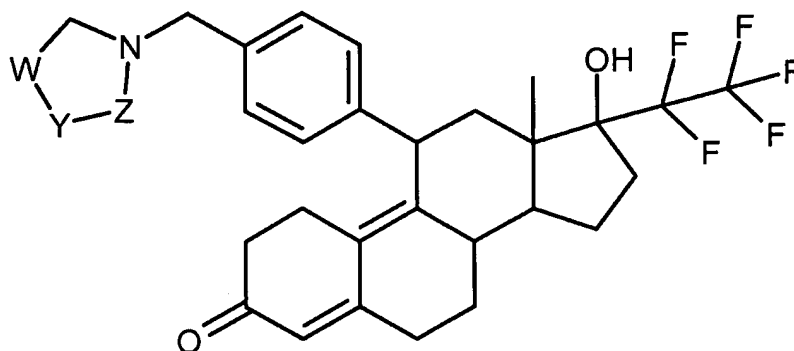
- Ein monocyclischer Heterocyclylring gemäß der vorliegenden Erfindung kann 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 8, besonders bevorzugt 5 oder 6 Ringatome aufweisen. Beispielhaft für monocyclische Heterocyclylreste mit 5 Ringatomen seien genannt: Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Pyrrolinyl und Tetrahydrofuranlyl. Beispielhaft für monocyclische
15 Heterocyclylreste mit 6 Ringatomen seien genannt: Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyranlyl und Thiomorpholinyl.

- Ein bicyclischer Heterocyclylrest gemäß der vorliegenden Erfindung kann 5 bis 12, bevorzugt 8 bis 10 Ringatome aufweisen. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Besonders
20 bevorzugt sind Morpholinyl, Piperidinyl und Pyrrolidinyl.

- Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer
25 Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Bevorzugt sind ebenfalls 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel II:



II,

worin

Z $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

W $-\text{CH}_2-$,

5 Y $-\text{CHR}^4-$, $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{SO}_2-$ oder

W und Y gemeinsam Bestandteil eines ankondensierten aromatischen Ringes sind,

R^4 und R^5

Wasserstoff, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-Phenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-Pyridinyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-Pyrazinyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)-R}^6$ mit $m = 0, 1, 2$ oder 3 oder $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$,

10 R^6 $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $-\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $-\text{Phenyl}$ oder $-\text{NR}^7\text{R}^8$ und

R^7 , R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ bedeuten oder gemeinsam Bestandteil eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes sind

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen,

15 insbesondere die Verbindungen:

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 2)

tert-Butyl-4-[4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]piperazin-1-carboxylat (Beispiel 3)

20 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 4)

Methyl-1-[4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]piperidin-4-carboxylat (Beispiel 5)

tert-Butyl-4-[4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]-1,4-diazepan-1-carboxylat (Beispiel 6)

25 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 7)

(11 β ,17 β)-11-[4-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 8)

- (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 10)
- (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 11)
- 5 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 12)
- (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Benzoylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 13)
- (11 β ,17 β)-11-(4-[[4-(2,2-Dimethylpropanoyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)-17-hydroxy-17-
- 10 (pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 14)
- 1-[4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]piperidin-4-carbonsäure (Beispiel 15)
- (11 β ,17 β)-11-[4-(1,4-Diazepan-1-ylmethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 16)
- 15 (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 17)
- (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[(4-phenylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 25)
- (11 β ,17 β)-11-[4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-ylmethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-
- 20 (pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 30)
- (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 31)
- (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 34)
- 25 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 35)
- (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[[4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl]methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 36)
- (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-
- 30 yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 37)
- (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[(4-phenylpiperidin-1-yl)methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 41)
- 4-[4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]-N,N-dimethylpiperazin-1-carboxamid (Beispiel 42)
- 35 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 43)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-{[4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl}phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 44)

2-(4-{4-{[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperazin-1-yl}-N-methylacetamid (Beispiel 45)

5 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 46)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-{[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]methyl}phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 50) und

10 (11 β ,17 β)-11-[4-{[4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl]methyl}phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 51).

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel II, in denen entweder –C₁–C₄–Alkyl für Methyl steht und/oder in denen Z: –CH₂–CH₂– und Y: –NR⁵–, insbesondere solche, in denen zusätzlich R⁵: –C(O)–R⁶ bedeutet und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

15

Ebenfalls bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel II worin

Z –CH₂–CH₂– oder –CH₂–CH₂–CH₂–,

W –CH₂–,

Y –CHR⁴–, –NR⁵–,

20

R⁴ und R⁵

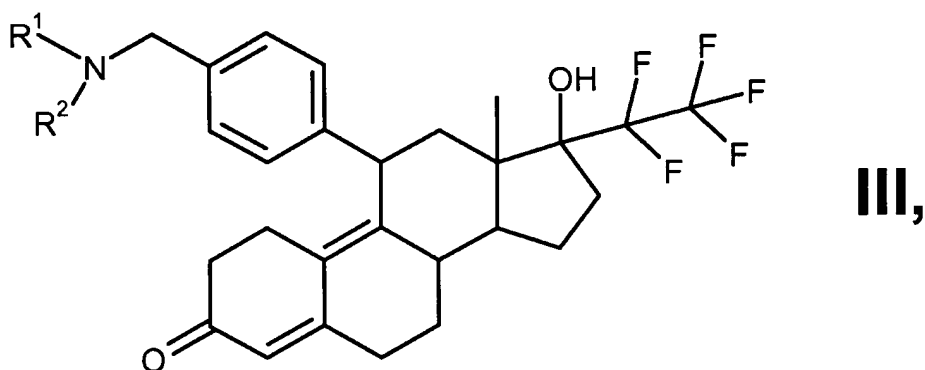
–C(O)–R⁶ oder –SO₂–C₁–C₄–Alkyl und

R⁶ –OH, –C₁–C₄–Alkyl, –O–C₁–C₄–Alkyl bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

25

Bevorzugt sind ebenfalls 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel III:



worin

R¹ und R²

gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl-, Di-C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-Alkyl-, einen gegebenenfalls Halogen-, C₁-C₄-Alkoxy-, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-C₁-C₄-Alkyl, -NH-C(O)-C₁-C₄-Alkyl oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten Phenyl- oder C₁-C₄-Alkylphenylrest oder einen

5 gegebenenfalls Halogen-, C₁-C₄-Alkoxy-, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-C₁-C₄-Alkyl, -NH-C(O)-C₁-C₄-Alkyl oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten Pyridyl- oder C₁-C₄-Alkylpyridylrest bedeuten,

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Bevorzugt sind außerdem 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate

10 mit der allgemeinen chemischen Formel III worin

R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl und

R² Wasserstoff;

C₁-C₄-Alkyl,

Dimethylamino-C₁-C₄-Alkyl,

15 einen gegebenenfalls Halogen-, Alkoxy-, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-C₁-C₄-Alkyl, -NH-C(O)-C₁-C₄-Alkyl oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten Phenylrest,

-C₁-C₄-Alkylphenyl,

Pyridyl- oder

-C₁-C₄-Alkylpyridyl

20 bedeutet und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Bevorzugt sind außerdem 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel III worin R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

25 Bevorzugt sind außerdem 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel III worin

R² -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, einen gegebenenfalls am Phenylring Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OCH₃, -NH-C(O)CH₃ oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten -(CH₂)_n-Phenylrest oder einen -(CH₂)_n-Pyridyl mit n = 0, 1, 2 bedeutet

30 und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Bevorzugt sind ebenfalls 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel III worin

R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und

R² -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, einen gegebenenfalls am Phenylring Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -NH-C(O)CH₃ oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten -(CH₂)_n-Phenylrest oder einen -(CH₂)_n-Pyridyl mit n = 0, 1, 2 bedeutet

35

und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

Bevorzugt sind ebenfalls 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel III, nämlich:

(11 β ,17 β)-11-{4-[(Dimethylamino)-methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 1)

5 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(2-phenylethyl)amino]methyl}phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 9)

4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzolsulfonamid (Beispiel 18)

10 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(pyridin-3-ylamino)methyl]phenyl}estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 19)

(11 β ,17 β)-11-{4-(Anilinomethyl)phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 20)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[(2-methoxyphenyl)amino]methyl}phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 21)

15 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[(3-methoxyphenyl)amino]methyl}phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 22)

(11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Chlorphenyl)amino]methyl}phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 23)

20 (11 β ,17 β)-11-{4-[(Diethylamino)methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 24)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 26)

(11 β ,17 β)-11-{4-[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 27)

25 Methyl-2-{4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoate (Beispiel 28)

Methyl-4-{4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoate (Beispiel 29)

4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-

30 yl]benzyl}amino)benzamid (Beispiel 32)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[[methyl(2-phenylethyl)amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 33)

N-[4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)phenyl]acetamid (Beispiel 38)

35 Methyl-3-{4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoate (Beispiel 39)

3-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzolsulfonamid (Beispiel 40)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[pyridin-4-ylmethyl]amino]methyl)phenyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 47)

- 5 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[methyl(phenyl)amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 48)

2-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzamid (Beispiel 49)

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-({methyl[2-(pyridin-2-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]-17-

- 10 (pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on (Beispiel 52)

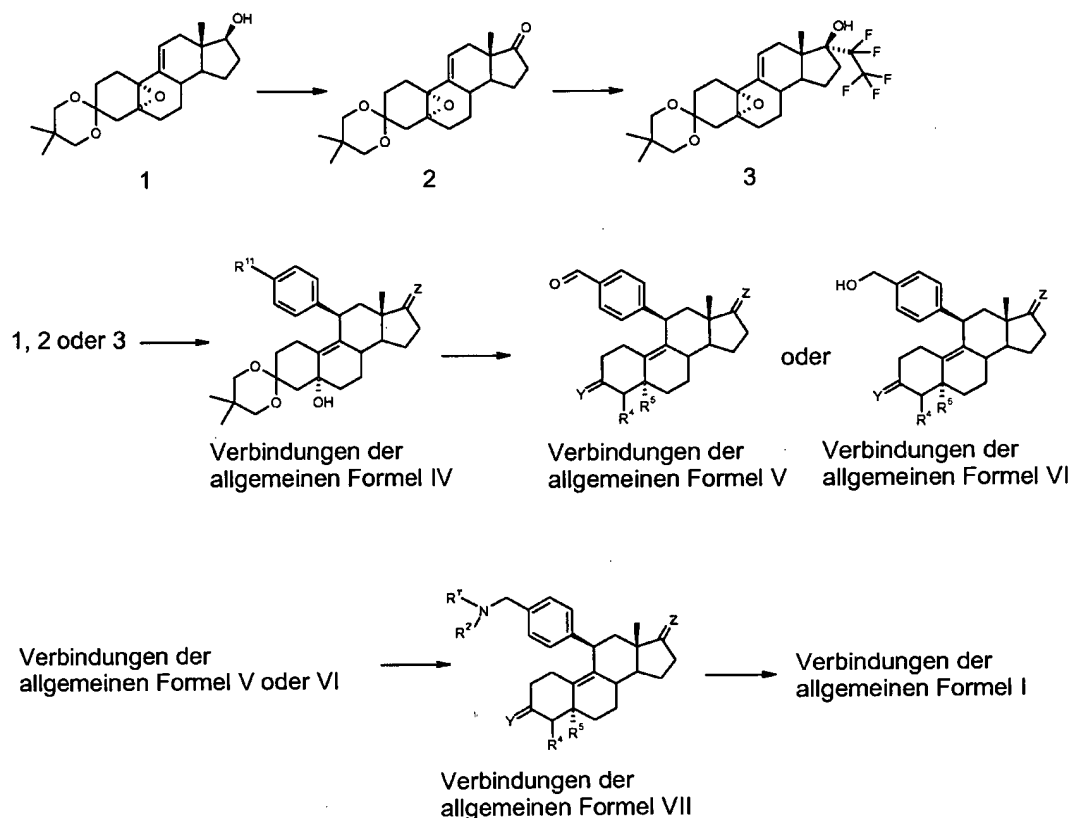
3-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzamid (Beispiel 53)

4-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)-N-phenylbenzamid (Beispiel 54).

- 15 Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Derivate eine gute, das Progesteron antagonisierende Wirkung aufweisen. In mehreren klinischen Studien wurde gefunden, dass die Behandlung mit Progestronrezeptorantagonisten (Mifepriston, Asoprisnil, Proellex) zu einer signifikanten Schrumpfung von Uterusfibroiden und einer signifikanten Reduktion der mit diesen Uterusfibroiden assoziierten Symptome führen kann.
- 20 Ferner wurde in klinischen Studien gezeigt, dass unter einer Behandlung mit den genannten Progesteronrezeptorantagonisten auch die von Endometriose verursachten Symptome (insbesondere Schmerzen) deutlich reduziert werden können.

- 25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträglichen und pharmazeutisch akzeptablen Salze können nach dem Fachmann bekannten Verfahren formuliert werden, wobei orale, einmal täglich zu verabreichende Dosisformen bevorzugt sind.

Schema 1



- Eine Übersicht zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I ist in Schema 1
- 5 gezeigt. Die Darstellung der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I erfolgt ausgehend von (5'R, 8'S, 10'R, 13'S, 14'S, 17'S)-5,5,13'-Trimethyl-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahydro-6'H-spiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-ol (Verbindung 1, Schema 1) (Herstellung siehe
- 10 *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985) in Analogie zu den in WO 98/34947 und in WO 2008/058767 beschriebenen Verfahren. Nach Oxidation der Hydroxygruppe in Position 17 des Steroidgerüsts (Verbindung 2, Schema 1) erfolgt die Einführung der 17 α -Pentafluorethylseitenkette an die entsprechenden 17-Ketoverbindungen gemäß den in WO 98/34947 und in WO 2008/058767 beschriebenen Verfahren (Verbindung 3, Schema 1). Die
- 15 Einführung des 11 β -Phenylsubstituenten erfolgt über konjugierte Addition von Arylgrignard- oder Aryllithiumreagenzien unter Kupfer-Katalyse. Generell können die Verbindungen 1, 2 oder 3 als Ausgangsmaterial zur Einführung des 11 β -Phenylsubstituenten genutzt werden. Durch Einführung des 11 β -Phenylsubstituenten werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhalten, in denen Z für eine ggf geschützte Carbonylgruppe, für ein 17 β -OH / 17 α -H oder 17 β -OH / 17 α -C₂F₅ steht und R¹¹ einen geschützten Aldehyd, eine Gruppe R¹²O-
- 20 CH₂-oder für eine Gruppierung R¹,R²N-CH₂- steht. R¹,R²N können die bereits für

Verbindungen der allgemeinen Formel I beschriebenen Bedeutungen haben, wobei funktionelle Gruppe ggf. geschützt sind. R^{12} steht entweder für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe, wobei Silylschutzgruppen bevorzugt sind. Im Falle, dass der 11 β -Phenylsubstituent ausgehend von Verbindung 1 oder 2 eingeführt wird, erfolgt die Oxidation der 17-Hydroxygruppe zum Keton und die Einführung des 17 α -Pentafluorethylrestes zu einem späteren Zeitpunkt.

Ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen R^{11} für einen geschützten Aldehyd steht, wird nach dem Fachmann bekannten Methoden die Aldehydschutzgruppe gespalten, so dass Verbindungen der allgemeinen Formel V erhalten werden, in denen Z die bereits genannten Bedeutungen haben kann. Die Spaltung der Aldehydschutzgruppe kann unter Reaktionsbedingungen erfolgen, unter denen auch die Ketalschutzgruppe an Position 3 der Steroidgerüsts zum Keton gespalten wird, aber auch unter mild sauren Bedingungen unter denen die Schutzgruppe an der Position 3 erhalten bleibt. Ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel IV, in denen R^{11} für eine Gruppe $R^{12}O-CH_2-$ steht, wird eine ggf vorhandene Alkoholschutzgruppe gespalten, so dass Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhalten werden. Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI werden dann zur Einführung der Aminofunktion genutzt. Ausgehend von Aldehyden der allgemeinen Formel V erfolgt die Einführung über reduktive Aminierungen. Die hierfür eingesetzten Amine können primär oder sekundär sein und ggf Schutzgruppen tragen. Erfolgt die Einführung der Aminogruppe ausgehend von Alkoholen der allgemeinen Formel IV, so wird die Hydroxygruppe zunächst in eine geeignete Fluchtgruppe überführt und diese dann durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen substituiert. Als Fluchtgruppen kommen neben Chlor, Brom oder Iod besonders Tosylate oder Mesylate in Frage.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VII können dann Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden. Hierzu werden ggf vorhandene Schutzgruppen gespalten sowie die Reste $R^{1'}$ und $R^{2'}$ ggf weiter modifiziert. Als Umsetzungen der Reste $R^{1'}$ und $R^{2'}$ sind besonders Oxidationen oder Reduktionen, Veresterungen, Verseifungen, Alkylierung, Acylierungen von freien Valenzen am Stickstoff sowie Bildungen von Sulfonamiden zu nennen.

Als Ketalschutz- oder Acetalschutzgruppen sind beispielsweise die Ethylendioxy- oder die 2,2-Dimethylpropylen-1,2-dioxygruppe zu nennen. Hydroxygruppen werden beispielsweise in Form von Methoxymethyl, Methoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Benzyl-, oder Silylethern geschützt.

Bei der Spaltung des 3-Ketals zur 3-Ketogruppe des Steroidgerüsts wird eine gegebenenfalls noch vorhandene 5 α -Hydroxygruppe eliminiert, so dass Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen.

5 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen hier nicht beschrieben ist, sind diese dem Fachmann bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die einzelnen Verbindungen aufgetrennt werden. Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I mit der
10 äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die sich gegebenenfalls in Lösung befindet, versetzt, gegebenenfalls den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Die resultierenden Verbindungen der Formel (I) werden gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten,
15 Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles
20 pharmakologisches, pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Wirkprofil.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als Progesteronrezeptorantagonisten, also ihre antagonisierende Wirkung am
25 Progesteronrezeptor erklären.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen basierend auf hormonabhängigen hyperproliferativen Prozessen, vorzugsweise von gynäkologischen Krankheiten, insbesondere von Uterusfibroiden, der Endometriose oder von
30 hormonabhängigen Mammakarzinomen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen
35 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Uterusfibroiden, der Endometriose und von hormonabhängigen Mammakarzinomen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung von 0,1-100 mg der erfindungsgemäßen Verbindungen pro Tag und Patientin bei der Behandlung von Uterusfibroiden oder der Endometriose und für die kontrazeptive Anwendung bzw. von 0,1-500 mg der erfindungsgemäßen Verbindungen pro Tag und Patientin bei Tumor-Erkrankungen (z.B. Menginiome oder hormonabhängige Tumore wie
10 z.B. das Mammakarzinom) und bei der Notfallkontrazeption.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

- Zur Behandlung von Tumor-Erkrankungen können z.B. die folgenden
15 Wirkstoffe/Wirkstoffklassen entweder gleichzeitig oder sequentiell verabreicht werden: SERMs, SERDs, Antiöstrogene, Aromataseinhibitoren, Kinaseinhibitoren, Angiogeneseinhibitoren und/oder Cytostatika.

- Zur Behandlung von Uterusfibroiden oder der Endometriose können die erfindungsgemäßen Verbindungen gleichzeitig oder sequentiell mit Gestagenen oder Kombinationen aus
20 Östrogenen und Gestagenen kombiniert werden.

- In WO 96/15794 (Spicer et al., Balance Pharm. Inc.), WO 96/03130 (Stöckemann et al., Schering AG) und PCT/EP2009/003249 (Möller et al., Bayer Schering Pharma AG) sind Progesteronrezeptorantagonisten/Gestagen-Regime offenbart. Für die Behandlung von Uterusfibroiden und der Endometriose gut geeignet sind – sich gegebenenfalls
25 wiederholende – Regime in denen der Progesteronrezeptorantagonist über einen Zeitraum von zwei bis vier Monaten gegeben wird, gefolgt von der Gabe des Gestagens über einen Zeitraum von ein bis vier Wochen. Besonders gut geeignet ist die – sich gegebenenfalls wiederholende – 84tägige Gabe des Progesteronrezeptorantagonisten gefolgt von der 14tägigen Gabe des Gestagens.

- 30 Zur Behandlung von mit der Menopause assoziierten Beschwerden kommt eine gleichzeitige oder sequentielle Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen z.B. mit SERMs, SERDs und Östrogenen in Betracht.

- SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) sind solche Verbindungen, die gewebe selektiv entweder eine antiestrogene bzw. estrogene Wirkung haben, beispielsweise
35 am Uterus die Wirkung des Östrogens inhibieren, am Knochen aber eine neutrale oder dem Östrogen ähnliche Wirkung haben. Beispiele sind Clomifen, Raloxifen, Tamoxifen, Torimifen, Bazedoxifen, Lasofoxifen und Ormeloxifen.

Selektive Estrogenrezeptordestabilisatoren (SERD) sind Arzneistoffe, die den Estrogenrezeptor vollständig antagonisieren („reine Antiöstrogene“ ohne östrogene Wirkkomponente) und zu einem Abbau des Rezeptors führen (beispielsweise Fulvestrant, ZK-703 und ZK-253 (Hoffmann J et al., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218) sowie in WO 98/007740, WO 99/33855 und WO 03/045972 beschriebene Verbindungen.

Antiöstrogene sind Verbindungen die den Estrogenrezeptor vollständig antagonisieren, beispielsweise Fulvestrant.

Aromataseinhibitoren inhibieren das Enzym Aromatase und somit die Aromatisierung von Androgenen in Estrogene. Dazu gehören u.a. Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Vorozole, Formestane and Fadrozole.

Kinaseinhibitoren sind Enzyme, die einen Phosphatrest von ATP auf andere Substrate, dort insbesondere auf Hydroxygruppen, übertragen, z.B. Sorafenib (Nexavar) oder Imatinib (Gleevec).

Angiogenesehemmer, z.B. Avastin, reduzieren bzw. blockieren die Gefäßversorgung und damit die Durchblutung eines Tumors.

Zytostatika, z.B. cis-Platin, Taxol, Taxotere sind natürliche oder synthetische Substanzen, die das Zellwachstum bzw. die Zellteilung hemmen.

Als Gestagene werden im Sinne vorliegender Erfindung entweder das natürliche Progesteron selbst verstanden oder synthetische Derivate, die wie das Progesteron selbst an den Progesteronrezeptor binden und in Dosierungen, die über der Ovulationshemmdosis liegen, die Ovulation hemmen. Als Beispiele für die synthetischen Derivate seien das Drospirennon, Gestoden, Levonorgestrel, Cyproteronacetat, Desogestrel und 3-Ketodesogestrel, Norethisteron, Norethisteronacetat und das Dienogest genannt.

Bei Kombinationen aus Gestagenen und Östrogenen handelt es sich um die Wirkstoffkombinationen, die in den an sich bekannten oralen Kontrazeptiva, beispielsweise Yasmin, Femovan, Triquilar, Marvelon, YAZ etc., enthalten sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise, wie z.B. oral, intrauterin[är], intravaginal, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent appliziert werden.

Intrauterin[är] bedeutet dabei insbesondere die Applikation mittels IUS (intrauterine system) oder IUD (intrauterine device). Die intravaginale Applikation kann u.a. mittels IVR/VRS (Intra-Vaginalring/Vaginalringsystem) erfolgen.

Intrauterine oder intravaginale Applikationsformen (vergl. z.B. WO 01/47490, insbesondere Seite 1, Zeile 10 bis Seite 5, Zeile 13 und Seite 7, Zeile 19 bis Seite 58, Zeile 6, oder für Vaginalringe: WO 06/010097, insbesondere Seite 10, Zeile 22 bis Seite 14, Zeile 28) können dabei die erfindungsgemäßen Verbindungen und Nonsilikon- und/oder Silikonpolymere,

insbesondere auch siloxanebasierte Elastomere (vergl. WO 01/47490, insbesondere Seite 7, Zeile 19 – Seite 15, Zeile 15), enthalten.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- 5 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen
- 10 Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen
- 15 (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

- 20 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie
- 25 beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol),
- 30 Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder
- 35 Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten,

nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

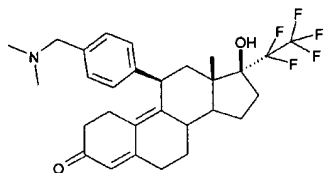
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 5
- 10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

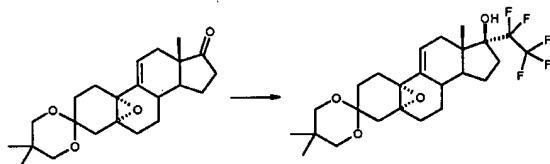
Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung ohne diese in irgend einer Weise zu beschränken.

Beispiel 1:

- 5 (11 β ,17 β)-11-{4-[(Dimethylamino)-methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



- a) (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S,17'S)-5,5,13'-Trimethyl-17'-(pentafluorethyl)-
10 1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahydro-6'H-spiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-ol

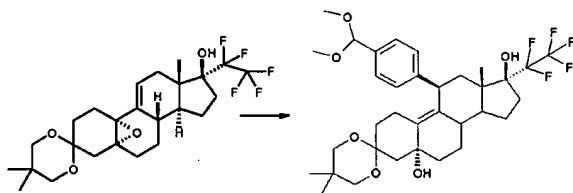


- Zu 116 g kondensiertem Pentafluoriodethan in 500 ml absolutem Toluol wurden bei -70°C
50 g (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-5,5,13'-Trimethyl-1',2',6',7',8',12',13',14',15',16'-decahydro-
15 17'H-spiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxycyclopenta[a]phenanthren]-17'-on (Herstellung siehe
Tetrahedron Lett. 26, 2069-2072 (1985) gegeben. Dazu gab man 290 ml einer 1,5 molaren
Lösung von Methyllithium-Lithiumbromid-Komplex in Diethylether bei gleicher Temperatur.
Anschließend wurde eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch
auf gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die
20 organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde in 200 ml
Aceton aufgelöst und mit 450 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert
und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 61,6 g

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6,04 brd (1H); 3,60 d (1H); 3,35-3,50 m (3H); 2,51 dbr (1H);
1,06 s (3H); 0,93 s (3H); 0,85 s (3H).

- 1b) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(Dimethoxymethyl)phenyl]-5',5',13'-trimethyl-17'-
(pentafluorethyl)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17'-
30 dodecahydrospiro[cyclopenta[a]phenanthren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17(4H)-diol



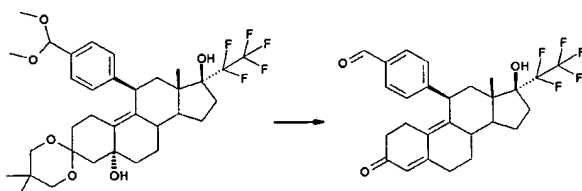
1,48 g Magnesium-Späne wurden in 5 ml THF suspendiert und unter Rühren mit 50 µl Dibrommethan versetzt. Zur Suspension wurde bei 40°C eine Lösung von 10,18 ml 1-Brom-4-(dimethoxymethyl)benzol in 70 ml THF und danach für eine Stunde bei 50°C nachgerührt.

- 5 Anschließend wurde die entstandene Lösung auf 0 °C gekühlt. Man addierte 40 mg CuCl und ließ weitere 15 Minuten bei 0°C nachrühren. Danach wurde eine Lösung von 5 g der unter Beispiel 1a) beschriebenen Substanz in 50 ml THF addiert. Dann ließ man das Reaktionsgemisch unter Rühren über ca. 3 Stunden auf 23°C kommen und rührte anschließend bei dieser Temperatur 10 Stunden nach. Anschließend wurde gesättigte
- 10 wässrige NH₄Cl-Lösung zum Reaktionsgemisch unter externer Kühlung addiert. Man rührte weitere 30 Minuten nach und extrahierte dann mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt. Man erhielt 6,4 g der Titelverbindung.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,32 d (2H); 7,21 d (2H); 5,36 s (1H); 4,43 s (1H); 4,32 dbr (1H); 3,39-3,58 m (4H); 3,31 s (6H); 1,03 s (3H); 0,86 s (3H); 0,51 s (3H).

c)

4-[(11β,17β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzaldehyd



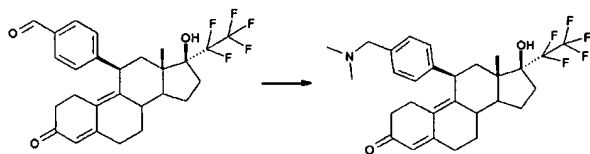
20

3,5 g der unter 1b) beschriebenen Verbindung wurden in 55 ml 70%iger Essigsäure gelöst. Man ließ 16 Stunden bei 30°C nachrühren. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen. Man ließ weitere 5 Stunden nachrühren. Danach wurde filtriert. Der

25 Rückstand wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 2,2 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 9,99 s (1H); 7,80 d (2H); 7,37 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,51 dbr (1H); 0,58 s (3H).

d) (11 β ,17 β)-11-{4-[(Dimethylamino)-methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



5

Zu einer Lösung von 200 mg der unter 1c) beschriebenen Verbindung in 3 ml Dichlormethan wurden 0,4 ml einer 2 molaren Lösung von Dimethylamin in THF gegeben. Man ließ 15 Minuten bei 23°C nachrühren und addierte dann 171 mg Natriumtriacetoxyborhydrid. Anschließend ließ man 20 Stunden bei 23°C nachrühren. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahierte mehrmals mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 131 mg der Titelverbindung.

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,30 d (2H); 7,11 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,32-3,44 m (2H); 2,75 m (1H); 0,58 s (3H).

15

Die Beispiele 2-9 wurden in Analogie zu Beispiel 1 aus der unter 1c) beschriebenen Verbindung und dem jeweiligen Amin synthetisiert:

20

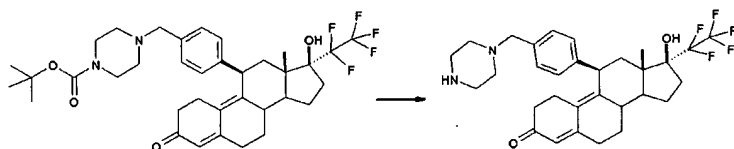
Bsp	Struktur	Name	¹ H-NMR
2		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 7,30 d (2H); 7,10 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,46 m (2H); 2,73 m (1H); 2,27 s (3H); 0,59 s (3H).

3		tert-Butyl-4-{4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperazin-1-carboxylat	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ= 7,20 d (2H); 7,11 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,35-3,47 m (10 H); 1,46 s (9H); 0,58 s (3H).
4		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ= 7,21 d (2H); 7,09 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,42 m (2H); 2,73 m (1H); 0,59 s (3H).
5		Methyl-1-{4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperidin-4-carboxylat	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ= 7,18 d (2H); 7,10 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,67 m (5H); 3,43 m (2H); 2,70-2,90 m (4H); 0,60 s (3H).
6		tert-Butyl-4-{4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ= 7,21 d (2H); 7,10 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,58 m (2H); 3,38-3,53 m (5H); 2,73 m (1H); 2,50-2,68 m (8H); 1,48 s (9H); 0,58 s (3H).
7		(11β,17β)-17-Hydroxy-11-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ= 7,21 d (2H); 7,11 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,62-3,76 m (4H); 3,45 m (2H); 2,72 m (1H); 2,48-2,68 m (3H); 0,59 s (3H).

8		(11β,17β)-11-{4-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ= 7,20 d (2H); 7,13 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,61 m (2H); 3,05 m (4H); 2,96 m (4H); 2,73 m (1H); 0,59 s (3H).
9		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[(2-phenylethyl)amino]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ= 7,27 d (2H); 7,18 m (5H); 7,09 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 3,76 m (2H); 2,92 m (2H); 2,83 m (2H); 2,71 m (1H); 0,58 s (3H).

Beispiel 10: (11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on

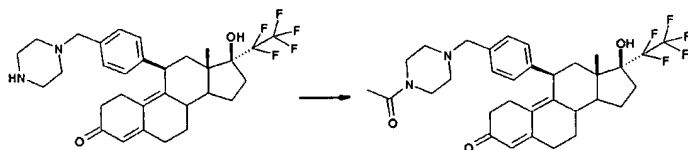
5



Zu einer Lösung von 180 mg der unter Beispiel 3 beschriebenen Verbindung in 3 ml Dichlormethan wurden 0,5 ml Trifluoressigsäure addiert. Man ließ 40 Minuten bei 23°C nachrühren und goss dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Anschließend ließ man weitere 30 Minuten nachrühren und extrahierte anschließend mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 87 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,20 d (2H); 7,10 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 3,38-3,52 m (2H); 2,80-2,92 m (4H); 2,72 m (1H); 0,58 s (3H).

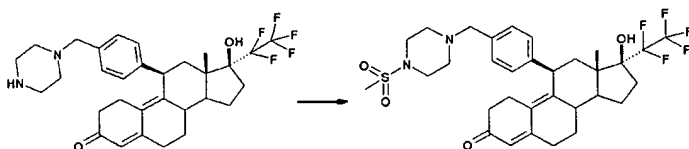
Beispiel 11: (11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Acetylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



Zu einer Lösung von 80 mg der unter Beispiel 10 beschriebenen Verbindung in 2,5 ml
 5 Dichlormethan wurden 0,4 ml Triethylamin addiert. Man kühlte auf 0°C und addierte 14 μ l
 Essigsäureanhydrid. Anschließend ließ man auf 23°C kommen und rührte 1 Stunde nach.
 Dann wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung
 gegossen. Man ließ weitere 30 Minuten nachrühren und extrahierte anschließend mehrfach
 10 mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.
 Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 80 mg der
 Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,20 d (2H); 7,12 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,38-
 3,50 m (4H); 2,75 m (1H); 2,06 s (3H); 0,59 s (3H).

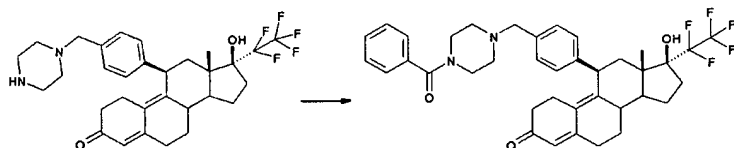
Beispiel 12: (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl}-
 17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



Zu einer Lösung von 96 mg der Unter Beispiel 10 beschriebenen Verbindung in 3 ml THF
 20 wurden 71 μ l Triethylamin addiert. Man kühlte auf 0°C und addierte 20 μ l Methansulfon-
 säurechlorid. Anschließend ließ man auf 23°C kommen und rührte 1 Stunde nach. Dann
 wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung
 gegossen. Man ließ weitere 30 Minuten nachrühren und extrahierte anschließend mehrfach
 mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger
 25 Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.
 Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 82 mg der
 Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,20 d (2H); 7,13 d (2H); 5,79 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,50 m
 (2H); 3,15-3,35 m (4H); 2,78 s (3H); 0,59 s (3H).

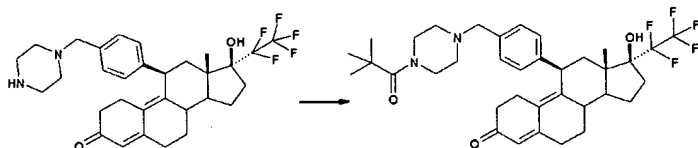
Beispiel 13: (11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Benzoylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



Zu einer Lösung von 300 mg der unter Beispiel 10 beschriebenen Verbindung in 10 ml THF wurden 0,22 ml Triethylamin addiert. Man kühlte auf 0°C und addierte 93 μ l Benzoylchlorid. Anschließend ließ man auf 23°C kommen und rührte 1 Stunde nach. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man ließ weitere 30 Minuten nachrühren und extrahierte anschließend mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 290 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,33-7,47 m (5H); 7,20 d (2H); 7,11 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,68-3,92 m (2H); 3,49 m (2H); 3,34-3,52 m (2H); 2,73 m (1H); 0,58 s (3H).

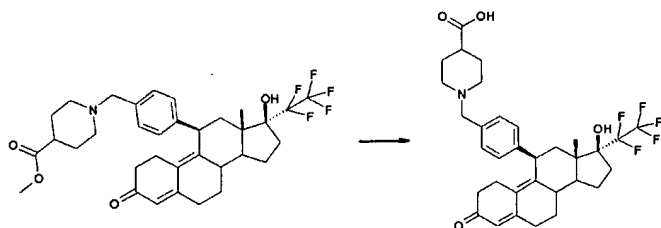
Beispiel 14: (11 β ,17 β)-11-(4-{4-(2,2-Dimethylpropanoyl)piperazin-1-yl}methyl)phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



Zu einer Lösung von 300 mg der unter Beispiel 10 beschriebenen Verbindung in 10 ml THF wurden 0,22 ml Triethylamin addiert. Man kühlte auf 0°C und addierte 98 μ l Pivaloylchlorid. Anschließend ließ man auf 23°C kommen und rührte 1 Stunde nach. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man ließ weitere 30 Minuten nachrühren und extrahierte anschließend mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 241 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,11 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 3,55-3,70 m (4H); 3,46 m (2H); 2,74 m (1H); 1,25 s (9H); 0,59 s (3H).

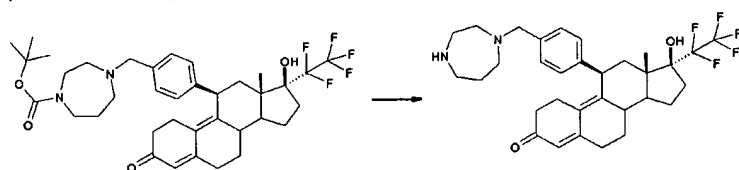
Beispiel 15: 1-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperidin-4-carbonsäure



Zu einer Lösung von 200 mg der unter Beispiel 5 beschriebenen Verbindung in 5 ml Methanol 0,52 ml einer 2 molaren wässrigen Natriumhydroxidlösung addiert. Man ließ 48 Stunden bei 23°C nachrühren und verdünnte dann das Reaktionsgemisch mit 5 ml Wasser. Anschließend wurde auf 0°C gekühlt und durch Zugabe von 0,15 ml 2 normaler Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, getrocknet und durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 50 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,25 d (2H); 7,14 d (2H); 5,74 sbr (1H); 4,40 dbr (1H); 3,83 d (2H); 3,70 d (2H); 2,90-3,21 m (2H); 2,70 m (1H); 1,25 s (9H); 0,58 s (3H).

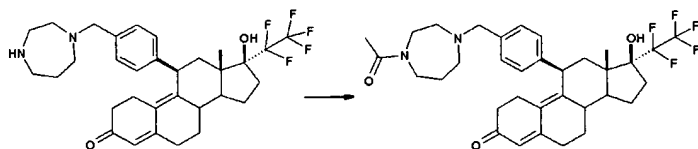
Beispiel 16: (11 β ,17 β)-11-[4-(1,4-Diazepan-1-ylmethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



Analog zu Beispiel 10 wurden aus 170 mg der unter Beispiel 6 beschriebenen Verbindung durch Reaktion mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan 63 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,22 d (2H); 7,10 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 3,60 m (2H); 0,57 s (3H).

Beispiel 17: (11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on



Analog zu Beispiel 11 wurde aus 45 mg der unter Beispiel 16 beschriebenen Verbindung durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Dichlormethan 27 mg der Titelverbindung hergestellt.

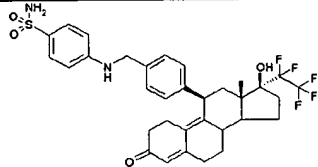
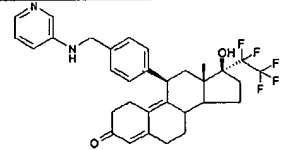
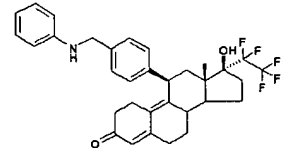
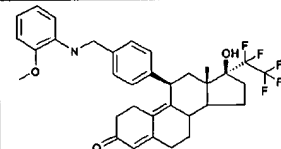
-29-

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 7,21 d (2H); 7,11 d (2H); 5,79 sbr (1H); 4,42 dbr (1H); 3,55-3,70 m (4H); 3,42-3,55 m (2H); 2,75 m (1H); 2,10 s (3H); 0,57 s (3H).

Die Beispiele 18-54 wurden gemäß der folgenden Vorschrift durch Parallelsynthese hergestellt:

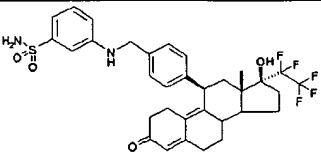
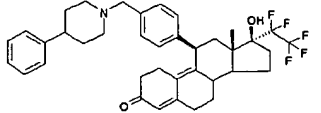
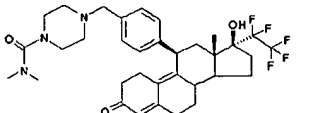
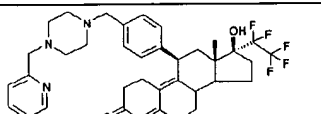
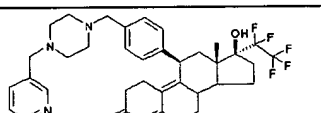
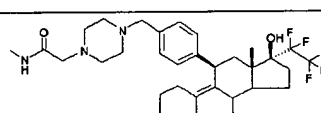
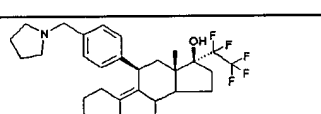
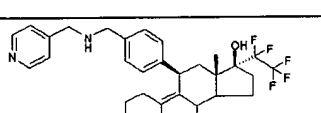
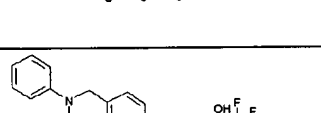
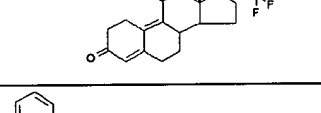
- 5 0,6 ml einer 0,67 molaren Suspension von Natriumtriacetoxyborhydrid in 1,2-Dichlorethan wurden vorgelegt. Man addierte 0,4 ml einer 0,5 molaren Lösung der unter 1c) beschriebenen Verbindung in 1,2-Dichlorethan und danach 0,5 ml einer 0,5 molaren Lösung des jeweiligen Amins in THF. Anschließend ließ man 12 Stunden bei 50°C nachrühren. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 2,5 ml Ethylacetat und 1,5 ml einer 10%igen
- 10 wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und eingengt. Die Rohprodukte wurden durch HPLC gereinigt und per HPLC-MS analysiert (Waters Acquity Ultra Performance LC, Photodiodenarraydetektor-Wellenlänge 210-350 nm, Säule Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1x50 mm, Säulentemperatur 60 °C, Gradient 1-99% Acetonitril in 0.1% Ameisensäure/Wasser, Flußrate 0,8 ml/min., Laufzeit 2 min.).

15

Bsp.	Struktur	Name	HPLC-MS (MH ⁺ , RT)
18		4-((4-((11β,17β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl)benzyl)amino)benzolsulfonamid	652, 1.30 min.
19		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(pyridin-3-ylamino)methyl]phenyl}estra-4,9-dien-3-on	574, 1.04 min.
20		(11β,17β)-11-[4-(Anilinomethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	573, 1.48 min.
21		(11β,17β)-17-Hydroxy-11-(4-[(2-methoxyphenyl)amino)methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	603, 1.51 min.

22		(11β,17β)-17-Hydroxy-11-(4-((3-methoxyphenyl)amino)methyl)phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	603, 1.47 min.
23		(11β,17β)-11-(4-((4-chlorophenyl)amino)methyl)phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	607, 1.55 min.
24		(11β,17β)-11-(4-((diethylamino)methyl)phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	553, 1.02 min.
25		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-((4-phenylpiperazin-1-yl)methyl)phenyl)estra-4,9-dien-3-on	642, 1.10 min.
26		(11β,17β)-17-Hydroxy-11-(4-((methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino)methyl)phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	602, 0.99 min.
27		(11β,17β)-11-(4-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)methyl)phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	582, 0.89 min.
28		Methyl-2-({4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoat	631, 1.59 min.
29		Methyl-4-({4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoat	631, 1.46 min.
30		(11β,17β)-11-(4-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-ylmethyl)phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	613, 1.07 min.

31		(11β,17β)-11-[(4-benzylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-one	656, 1.09 min.
32		4-[(4-[(11β,17β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)benzamid	616, 1.26 min.
33		(11β,17β)-17-Hydroxy-11-(4-[(methyl(2-phenylethyl)amino)methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-one	615, 1.09 min.
34		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[(4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-one	670, 1.10 min.
35		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-one	644, 1.02 min.
36		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-one	663, 0.86 min.
37		(11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-one	657, 0.88 min.
38		N-[4-[(4-[(11β,17β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)phenyl]acetamid	630, 1.26 min.
39		Methyl-3-[(4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)benzoat	631, 1.48 min.

40		3-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzolsulfonamid	652, 1.31 min.
41		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(4-phenylpiperidin-1-yl)methyl]phenyl}estra-4,9-dien-3-on	641, 1.11 min.
42		4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}-N,N-dimethylpiperazin-1-carboxamid	637, 1.00 min.
43		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl}estra-4,9-dien-3-on	657, 0.94 min.
44		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl}estra-4,9-dien-3-on	657, 0.91 min.
45		2-(4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperazin-1-yl)-N-methylacetamid	637, 0.97 min.
46		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on	551, 1.02 min.
47		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-{4-[(4-(pyridin-4-ylmethyl)amino)methyl]phenyl}estra-4,9-dien-3-on	588, 0.96 min.
48		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-{4-[(4-(methyl(phenyl)amino)methyl)phenyl]}-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	587, 1.55 min.
49		2-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzamid	616, 1.38 min.

50		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-{{[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]methyl}phenyl)estra-4,9-dien-3-on	643, 0.87 min.
51		(11 β ,17 β)-11-[4-{{[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}methyl}phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	637, 0.85 min.
52		(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-{{methyl[2-(pyridin-2-yl)ethyl]amino}methyl}phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on	616, 1.04 min.
53		3-{{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzamid	616, 1.29 min.
54		4-{{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)-N-phenylbenzamid	692, 1.41 min.

Progesteronrezeptor-antagonistische Wirkung in stabilen Transfektanten humaner Neuroblastoma-Zellen (SK-N-MC Zellen) mit dem humanem Progesteron A- oder Progesteron B-Rezeptor und einem MTV-LUC Reporter Konstrukt

SK-N-MC Zellen (humane Neuroblastoma Zellen), die stabil mit Plasmiden transfiziert sind, welche den humanen Progesteronrezeptor-B (pRChPR-B-neo) oder den humanen Progesteronrezeptor-A (pRChPR-A-neo) und ein Reporterkonstrukt (pMMTV-LUC) exprimieren, wurden 24 Stunden entweder in Abwesenheit (Negativkontrolle) oder in Gegenwart von steigenden Mengen der jeweiligen Testverbindung (0.01 nmol/l, 0.1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l und 1 µmol/l) inkubiert, um die agonistische Wirksamkeit zu bestimmen. Als Positivkontrolle der Reporterinduktion wurden die Zellen mit dem synthetischen Gestagen Promegeston (0.01 nmol/l, 0.1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l and 1 µmol/l) behandelt. Zur Bestimmung der antagonistischen Aktivität wurden die Zellen mit 0.1 nmol/l Promegeston und zusätzlich mit steigenden Mengen der jeweiligen Testverbindung (0.01 nmol/l, 0.1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l and 1 µmol/l) behandelt. Die Aktivität des Reportergens LUC (LUC = Luciferase) wurde in den Zelllysaten bestimmt und als RLU (relative light units) gemessen. Alle Meßwerte werden angegeben als % Wirksamkeit und als EC₅₀ bzw. IC₅₀ Konzentrationen.

a) agonistische Aktivität:

Keine der genannten Testverbindungen zeigt eine agonistische Aktivität.

b) antagonistische Aktivität:

Alle genannten Verbindungen zeigen eine 100%ige antagonistische Wirksamkeit.

Die antagonistische Wirkstärke der Verbindungen ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Antagonistische Wirkstärke der Verbindungen

Bsp.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	Bsp.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	Bsp.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]
1	7.5	8.2	26	4.65	n.b.	51	64.7	n.b.
2	3.5	2.8	27	3.52	n.b.	52	6.50	n.b.
3	0.11	0.15	28	5.05	n.b.	53	0.84	n.b.
4	1.4	2.1	29	1.19	n.b.	54	1.28	n.b.
5	1.2	0.99	30	2.35	n.b.			
6	0.33	0.3	31	4.52	n.b.			
7	0.1	0.1	32	0.78	n.b.			
8	0.1	0.3	33	5.57	n.b.			
9	1.3	0.98	34	5.55	n.b.			
10	0.88	0.12	35	0.68	n.b.			
11	0.095	0.095	36	33.7	n.b.			
12	0.17	0.1	37	2.33	n.b.			
13	0.092	0.1	38	0.66	n.b.			
14	0.1	0.094	39	1.77	n.b.			
15	53	60	40	0.49	n.b.			
16	2.7	2.8	41	11.2	n.b.			
17	0.56	0.57	42	0.52	n.b.			
18	0.51	n.b.	43	2.88	n.b.			
19	0.94	n.b.	44	3.06	n.b.			
20	1.64	n.b.	45	1.65	n.b.			
21	6.06	n.b.	46	37.4	n.b.			
22	2.52	n.b.	47	2.71	n.b.			
23	2.07	n.b.	48	1.28	n.b.			
24	51	n.b.	49	1.29	n.b.			
25	3.06	n.b.	50	1.20	n.b.			

n.b.: nicht bestimmt

Abortivtest an weiblichen Ratten

Die antagonistische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an trächtigen Ratten (6 Ratten pro Gruppe) an Tag (d) 5 bis 7 post coitum (p.c.) unter herkömmlichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen getestet.

- 5 Nach erfolgreicher Anpaarung, wurden die trächtigen Tiere (Vorhandensein von Spermien im Vaginalabstrich an Tag 1 der Schwangerschaft = d1 p.c.) randomisiert und auf die Behandlungs- und Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Tiere erhielten dann subkutan oder oral je 0,15; 0,5; 1,5 oder 5 mg/kg der Testverbindung oder 1,0 ml/kg Vehikel (Benzylbenzoat/Rhizinusöl: 1+4 [v/v]) täglich von Tag 5 bis Tag 7 (d5 – d7 p.c.).
- 10 Die Autopsie wurde an Tag 9 (d9 p.c.) durchgeführt. Als Kenngröße der Progesteronrezeptor-antagonistischen Wirkung wurde der Uterus auf das Vorhandensein von Nidationsstellen untersucht. Dabei wurde das völlige Fehlen, aber auch das Vorhandensein pathologischer, hämorrhagischer oder sonst abnormer Nidationsstellen an Tag 9 (d9 p.c.) als Abort gewertet. Die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 3 dargestellt. Die
- 15 Testverbindung zeigt in allen Dosierung einen vollen Effekt.

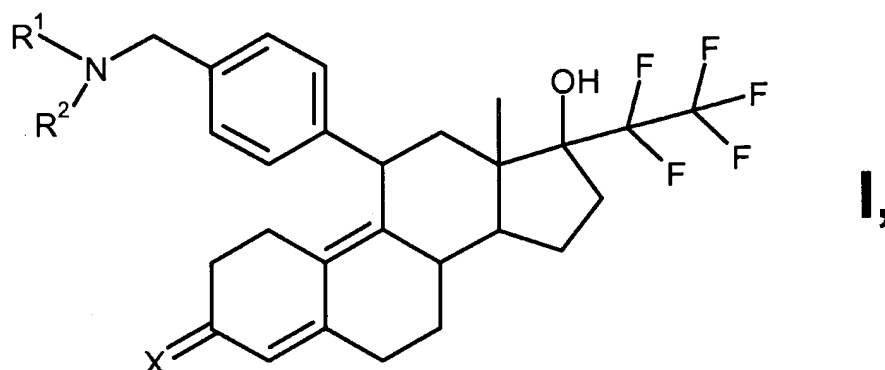
Tab. 2: Ergebnisse an der Ratte (Terminierung der frühen Schwangerschaft)

Testverbindung nach	Tagesdosis [mg/kg] p.o.	Abortrate [%]
Vehikel		0
Beispiel 11 (11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Acetyl- piperazin-1-yl)methyl]- phenyl}-17-hydroxy-17- (pentafluorethyl)estra-4,9- dien-3-on	0,5	100
	1,5	100
	5,0	100
Beispiel 12 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4- {[4-(methylsulfonyl)piperazin- 1-yl]methyl}phenyl)-17- (pentafluorethyl)estra-4,9- dien-3-on	0,5	100
	1,5	100
	5,0	100

p.o.: per oral

Patentansprüche

1. 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate der allgemeinen Formel I



5 worin

R¹ und R²

gleich oder verschieden sind und für
Wasserstoff,

einen gegebenenfalls Dimethylamin-substituierten C₁-C₁₀-Alkylrest,

10 einen gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit Halogen (-F, -Cl, -Br, -I), -
OH, -O-Alkyl, -C(O)OH, -C(O)OAlkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHAlkyl, -C(O)NDialkyl,
-C(O)NHArlyl, -C(O)NHHeteroaryl, -NH₂, -NH(C₁-C₁₀-Alkyl), -N(C₁-C₁₀-Alkyl)₂,
insbesondere -N(CH₃)₂, -NHC(O)Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, -C₁-C₁₀-Alkyl, -C₁-C₁₀-
Perfluor-Alkyl, -C₁-C₁₀-Acyl, -C₁-C₁₀-Acyloxy, -SO₂NH₂, -SO₂NHAlkyl oder -
15 SO₂NDialkyl substituierten 6-10-gliedrigen Arylrest,

einen gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit den oben genannten
Substituenten des 6-10-gliedrigen Arylrests substituierten 5-10-gliedrigen
Heteroarylrest,

20 einen am Arylring gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit den oben
genannten Substituenten des 6-10-gliedrigen Arylrests substituierten C₁-C₆-
Arylalkylrest oder

einen am Heteroarylring gegebenenfalls ein-, zwei- oder mehrfach mit den
oben genannten Substituenten des 6-10-gliedrigen Arylrests substituierten C₁-
C₆-Heteroarylalkylrest stehen

25 oder aber

R¹ und R²

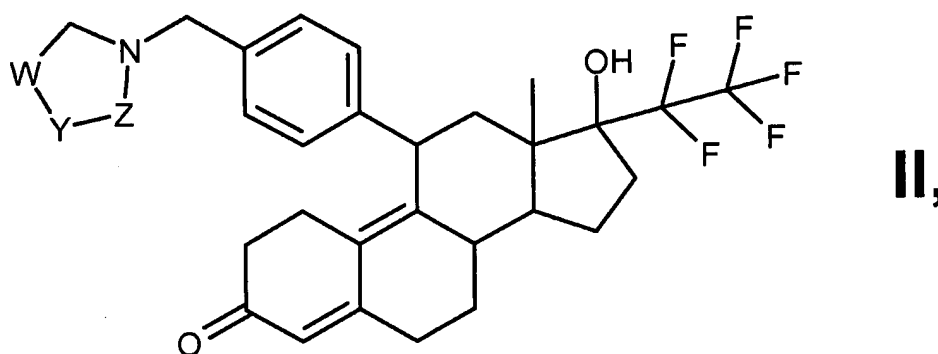
gemeinsam Bestandteil eines gegebenenfalls am Kohlenstoff Alkyl-, Carboxyl-,
Alkoxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Aminocarbonyl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-,
Aminoalkyl-substituierten bzw. am Stickstoff Alkyl-, Alkanoyl-, Carboxyl-,

Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-, Phenylalkyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Sulfonyl-, Benzoyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylalkyl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Heterocyclalkyl- und Aminoalkyl-substituierten 3-10-gliedrigen Ringes sind, der gegebenenfalls Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome, die gegebenenfalls zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein können enthält, wobei an den 3-10-gliedrigen Ring gegebenenfalls ein Aromat ankondensiert sein kann,

X für ein Sauerstoffatom oder, NOR^3 oder NNHSO_2R^3 ,

R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 der allgemeinen Formel II



worin

Z $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

W $-\text{CH}_2-$,

Y $-\text{CHR}^4-$, $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{SO}_2-$ oder

W und Y

gemeinsam Bestandteil eines ankondensierten aromatischen Ringes sind,

R^4 und R^5

Wasserstoff, $-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl, $-(\text{CH}_2)_m$ -Phenyl, $-(\text{CH}_2)_m$ -Pyridinyl, $-(\text{CH}_2)_m$ -Pyrazinyl, $-(\text{CH}_2)_m$ - NR^7R^8 , $-(\text{CH}_2)_m$ - $\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$ mit $m = 0, 1, 2$ oder 3 oder $-\text{SO}_2$ - C_1 - C_4 -Alkyl,

R^6 $-\text{OH}$, $-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl, $-\text{Phenyl}$ oder $-\text{NR}^7\text{R}^8$ und

R^7, R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder $-\text{C}_1$ - C_4 -Alkyl bedeuten oder gemeinsam Bestandteil eines 5- bis 7-gliedrigen Ringes sind und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2

worin

Z $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,W $-\text{CH}_2-$,Y $-\text{CHR}^4-$, $-\text{NR}^5-$, R^4 und R^5 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$ oder $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ und R^6 $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1

worin

 R^1 und R^2

gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ -, Di- $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkylamino}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ -, einen gegebenenfalls Halogen-, $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkoxy}$ -, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Phenyl}$ -substituierten Phenyl- oder $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkylphenyl}$ rest oder einen gegebenenfalls Halogen-, $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkoxy}$ -, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Phenyl}$ -substituierten Pyridyl- oder $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkylpyridyl}$ rest bedeuten,

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4 worin

 R^1 Wasserstoff oder $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ und R^2 Wasserstoff; $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$,Dimethylamino- $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$,einen gegebenenfalls Halogen-, Alkoxy-, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ oder $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{Phenyl}$ -substituierten Phenylrest, $-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkylphenyl}$,

Pyridyl- oder

 $-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkylpyridyl}$ bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

6. Verbindung gemäß Anspruch 4 worin R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.
- 5 7. Verbindungen gemäß Anspruch 4 worin R² -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, einen gegebenenfalls am Phenylring Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -CO₂CH₃, -NH-C(O)CH₃ oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten -(CH₂)_n-Phenylrest oder einen -(CH₂)_n-Pyridyl mit n = 0, 1, 2 bedeutet sowie deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.
- 10 8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 4, 6 oder 7 worin
- R¹ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und
- R² -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, einen gegebenenfalls am Phenylring Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OCH₃, -NH-C(O)CH₃ oder -C(O)-NH-Phenyl-substituierten -(CH₂)_n-Phenylrest oder einen -(CH₂)_n-Pyridyl mit n = 0, 1, 2 bedeutet
- 15 und deren Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.
9. Die Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, nämlich
- (11β,17β)-11-{4-[(Dimethylamino)-methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
- (11β,17β)-17-Hydroxy-11-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
- tert-Butyl-4-{4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperazin-1-carboxylat
- (11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(piperidin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on
- Methyl-1-{4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}piperidin-4-carboxylat
- tert-Butyl-4-{4-[(11β,17β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat
- (11β,17β)-17-Hydroxy-11-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
- (11β,17β)-11-{4-[(1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
- (11β,17β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[(2-

phenylethyl)amino]methyl}phenyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(piperazin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Acetyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Benzoyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-(4-[[4-(2,2-Dimethylpropanoyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
1-[4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]piperidin-4-carbonsäure
(11 β ,17 β)-11-[4-(1,4-Diazepan-1-ylmethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
4-([4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)benzolsulfonamid
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[(pyridin-3-ylamino)methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-(Anilinomethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[[2-methoxyphenyl]amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[[3-methoxyphenyl]amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-(4-[[[4-Chlorphenyl]amino]methyl]phenyl)-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-[(Diethylamino)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[(4-phenyl)piperazin-1-yl)methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[methyl(pyridin-4-ylmethyl)amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-[[[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl]phenyl]-17-

hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
Methyl-2-({4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoat
Methyl-4-({4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoat
(11 β ,17 β)-11-[4-(3,4-Dihydroisochinolin-2(1H)-ylmethyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Benzylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
4-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzamid
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-(4-[[methyl(2-phenylethyl)amino]methyl]phenyl)-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(2-phenylethyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-({4-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl)methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on
N-[4-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)phenyl]acetamid
Methyl-3-({4-[(11 β ,17 β)-17-hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzoat
3-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}amino)benzolsulfonamid
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[(4-phenylpiperidin-1-yl)methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on
4-{{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl}-N,N-dimethylpiperazin-1-carboxamid
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyridin-2-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on
(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-(4-[[4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl)estra-4,9-dien-3-on
2-(4-{{4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-

yl]benzyl]piperazin-1-yl)-N-methylacetamid
 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on
 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[[pyridin-4-ylmethyl]amino]methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on
 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-([methyl(phenyl)amino]methyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
 2-([4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)benzamid
 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-17-(pentafluorethyl)-11-[4-[[4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl]methyl]phenyl]estra-4,9-dien-3-on
 (11 β ,17 β)-11-[4-([4-[2-(Dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl]methyl)phenyl]-17-hydroxy-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
 (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-([methyl[2-(pyridin-2-yl)ethyl]amino]methyl)phenyl]-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-3-on
 3-([4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)benzamid
 4-([4-[(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-3-oxo-17-(pentafluorethyl)estra-4,9-dien-11-yl]benzyl]amino)-N-phenylbenzamid
 und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen.

10. Eine Verbindungen gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten.
- 5 11. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 - 9 zur Behandlung und Prophylaxe von Uterusfibroiden, der Endometriose, schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption.
- 10 12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 - 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 15 13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 - 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Uterusfibroiden, der Endometriose, schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption.

14. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 - 9 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
15. Arzneimittel nach Anspruch 14 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 5 16. Arzneimittel nach Anspruch 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Uterusfibroiden, der Endometriose, schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption.

(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
18. August 2011 (18.08.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/098437 A3

PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation:
C07J 41/00 (2006.01) A61K 31/567 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/051781
- (22) Internationales Anmeldedatum:
8. Februar 2011 (08.02.2011)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2010 007 722.4
10. Februar 2010 (10.02.2010) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER PHARMA AKTIENGESellschaft [DE/DE]; Müllerstraße 178, 13353 Berlin (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Magdeburger Str. 41a, 16548 Glienicke (DE). KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). MÖLLER, Carsten [DE/DE]; Pflugstr. 9a, 10115 Berlin (DE). ROTGERI, Andrea [DE/DE]; Damwildsteig 21, 13503 Berlin (DE). BONE, Wilhelm [DE/DE]; Drewitzer Str. 46, 13467 Berlin (DE). HUWE, Christoph [DE/DE]; Sandhauser Str. 111, 13505 Berlin (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER PHARMA AKTIENGESellschaft; Law and Patents, Patents and Licensing, Müllerstraße 178, 13353 Berlin (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
 - vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:
27. Oktober 2011

(54) Title: PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung : PROGESTERONREZEPTORANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to 17-hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl derivatives of formula (I) exhibiting progesterone-antagonistic effects and to methods for the production thereof, to the use thereof for the treatment and/or prevention of diseases and to the use thereof for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, in particular uterine fibroids (myomas, uterine leiomyomas), endometriosis, menorrhagia, meningiomas, hormone-dependent mammary carcinomas and menopause-associated troubles or for fertility control and emergency contraception.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17-Hydroxy-17-pentafluorethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl-Derivate der Formel I mit Progesteron antagonistischer Wirkung und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Uterusfibroiden (Myomen, uterine Leiomyome), der Endometriose, von schweren Menstruationsblutungen, Meningiomen, hormonabhängigen Mammakarzinomen und von mit der Menopause assoziierten Beschwerden oder zur Fertilitätskontrolle und Notfallkontrazeption.

WO 2011/098437 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/051781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J41/00 C07J43/00 A61K31/567 A61P5/34
ADD.

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)

C07J A61P A61K

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

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

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUHRMANN ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 43, 20 December 2002 (2002-12-20), pages 5010-5016, XP001064233, cited in the application the whole document -----	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

12 August 2011

Date of mailing of the international search report

19/08/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Tabanella, Stefania

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/051781

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07J41/00 C07J43/00 A61K31/567 A61P5/34
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07J A61P A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EP0-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FUHRMANN ET AL.: J. MED. CHEM., Bd. 43, 20. Dezember 2002 (2002-12-20), Seiten 5010-5016, XP001064233, in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-16



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 gebraucht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. August 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/08/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tabanella, Stefania



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753565 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201180009151. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 02. 08

C07J 41/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07J 43/00 (2006. 01)

102010007722. 4 2010. 02. 10 DE

A61K 31/567 (2006. 01)

A61P 5/34 (2006. 01)

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2012. 08. 10

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2011/051781 2011. 02. 08

(87) PCT 申请的公布数据

W02011/098437 DE 2011. 08. 18

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 W·施韦德 U·克拉尔 C·穆勒尔

A·罗特杰瑞 W·博恩 C·休威

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 王媛 钟守期

权利要求书 6 页 说明书 28 页

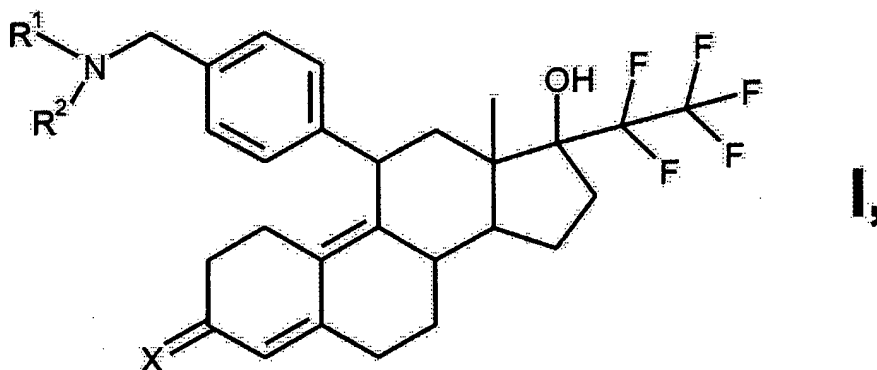
(54) 发明名称

孕酮受体拮抗剂

(57) 摘要

本发明涉及显示出孕酮拮抗作用的式 (I) 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物及其制备方法, 其用于治疗 / 或预防疾病的用途, 以及其用于制备用于治疗 / 或预防疾病、特别是子宫纤维瘤(肌瘤、子宫平滑肌瘤)、子宫内膜异位、月经过多、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌和与绝经有关的病痛的药物的用途, 或用于生育控制和紧急避孕的药物的用途。

1. 通式 I 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型:



其中,

R^1 和 R^2

为相同或不同并且为

氢,

任选地被二甲基胺取代的 C_1-C_{10} 烷基,

6 至 10 元芳基, 任选地被卤素 ($-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$)、 $-OH$ 、 $-O$ - 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ 烷基、 $-C(O)N$ 二烷基、 $-C(O)NH$ 芳基、 $-C(O)NH$ 杂芳基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})_2$, 特别是 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)$ 烷基、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_1-C_{10}$ 全氟烷基、 $-C_1-C_{10}$ 酰基、 $-C_1-C_{10}$ 酰氧基、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ 烷基或 $-SO_2N$ 二烷基单、二 - 或多取代,

5 至 10 元杂芳基, 任选地被上述 6 至 10 元芳基的取代基单 -、二 - 或多取代,

C_1-C_6 芳基烷基, 其在芳环上任选地被上述 6 至 10 元芳基的取代基单 -、二 - 或多取代, 或

C_1-C_6 杂芳基烷基, 其在杂芳环上任选地被上述 6 至 10 元芳基的取代基单 -、二 - 或多取代,

或者

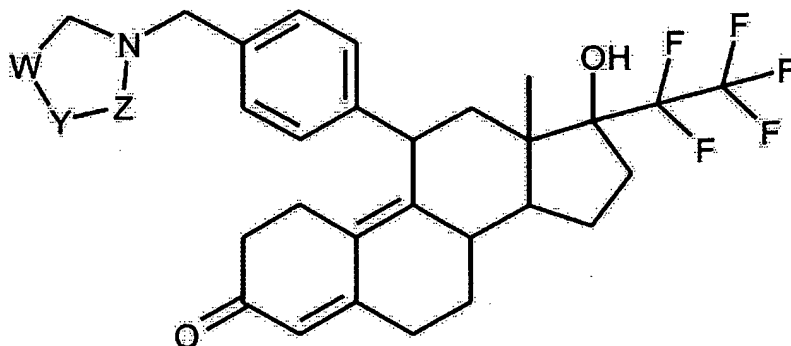
R^1 和 R^2

一起为一个 3 至 10 元环的组成部分, 该环任选地在碳上被烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、氨基羰基、芳基烷基、杂芳基烷基、氨基烷基取代和 / 或在氮上被烷基、烷酰基、羧基、烷氧基羰基、苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、磺酰基、苯甲酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基羰基、氨基羰基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基、氨基烷基取代, 并且其任选地含有氮、氧或可任选地用亚砷或砷氧化的硫原子, 其中一个芳香环可任选地被稠合到所述 3 至 10 元环上,

X 是一个氧原子或 NOR^3 或 $NNHSO_2R^3$,

R^3 选自氢、 C_1-C_{10} 烷基、芳基。

2. 权利要求 1 的通式 II 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型:



II,

其中,

Z 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

W 为 $-\text{CH}_2-$,

Y 为 $-\text{CHR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2-$, 或

W 和 Y

一起为一个稠合芳香环的组成部分,

R^4 和 R^5

为氢、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 苯基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 吡嗪基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, 其中 $m=0, 1, 2$ 或 3 , 或者 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基,

R^6 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、苯基或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

R^7 、 R^8 彼此独立地为氢或 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或一起为 5 至 7 元环的组成部分。

3. 权利要求 2 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 其中

Z 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

W 是 $-\text{CH}_2-$,

Y 是 $-\text{CHR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$,

R^4 和 R^5

是 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$ 或 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基,

R^6 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。

4. 权利要求 1 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 其中

R^1 和 R^2

为相同或不同并且彼此独立地为 C_1-C_4 烷基、二 C_1-C_4 烷基氨基 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、任选地被卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 苯基取代的苯基或 C_1-C_4 烷基苯基; 或任选地被卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 苯基取代的吡啶基或 C_1-C_4 烷基吡啶基。

5. 权利要求 4 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 其中

R^1 是氢或 C_1-C_4 烷基,

R^2 是氢;

- C₁-C₄ 烷基、
二甲基氨基 -C₁-C₄ 烷基、
任选地被卤素、烷氧基、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)O-C₁-C₄ 烷基、-NH-C(O)-C₁-C₄ 烷基或 -C(O)-NH- 苯基取代的苯基、
-C₁-C₄ 烷基苯基、
吡啶基或
-C₁-C₄ 烷基吡啶基。
6. 权利要求 4 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 其中 R¹ 为氢、甲基或乙基。
7. 权利要求 4 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 其中 R² 为 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、任选地在苯环上被 Cl、-OCH₃、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂、-CO₂CH₃、-NH-C(O)CH₃ 或 -C(O)-NH- 苯基取代的 -(CH₂)_n- 苯基, 或 -(CH₂)_n- 吡啶基, 其中 n=0、1、2。
8. 权利要求 4、6 或 7 之一的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 其中
R¹ 为氢、甲基或乙基, 且
R² 为 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、任选地在苯环上被 Cl、-OCH₃、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₃、-NH-C(O)CH₃ 或 -C(O)-NH- 苯基取代的 -(CH₂)_n- 苯基, 或 -(CH₂)_n- 吡啶基, 其中 n=0、1、2。
9. 上述权利要求之一的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型, 即
(11β, 17β)-11-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮
(11β, 17β)-17-羟基-11-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮
4-{4-[(11β, 17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯
(11β, 17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]雌甾-4, 9-二烯-3-酮
1-{4-[(11β, 17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}哌啶-4-羧酸甲酯
4-{4-[(11β, 17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}-1, 4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯
(11β, 17β)-17-羟基-11-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮
(11β, 17β)-11-{4-[(1, 1-二氧化硫代吗啉-4-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮
(11β, 17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{[(2-苯基乙基)氨基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-{4-[(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(4-(2,2-二甲基丙酰基)哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

1-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}哌啶-4-羧酸

(11 β , 17 β)-11-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯磺酰胺

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-{4-[(吡啶-3-基氨基)甲基]苯基}雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-[4-(苯胺基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-{4-[(2-甲氧基苯基)氨基]甲基}苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-{4-[(3-甲氧基苯基)氨基]甲基}苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(4-氯苯基)氨基]甲基}苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(二乙基氨基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-{4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]苯基}雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-{4-[(甲基(吡啶-4-基甲基)氨基)甲基]苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-{4-[(2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基]甲基}苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

2-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酸甲酯

4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]

苯甲基}氨基)苯甲酸甲酯

(11 β , 17 β)-11-[4-(3, 4-二氢异喹啉-2(1H)-基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-[4-[(4-苯甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酰胺

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[[甲基(2-苯基乙基)氨基]甲基]苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{{4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{{4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-({4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]哌嗪-1-基}甲基)苯基]雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{{4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

N-[4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯基]乙酰胺

3-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酸甲酯

3-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯磺酰胺

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-{4-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]苯基}雌甾-4, 9-二烯-3-酮

4-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}-N, N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{{4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{{4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

2-(4-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{{(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基}苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[[甲基(苯基)氨基]甲基]苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

2-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酰胺

(11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-11-[4-({4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基}甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

(11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-({甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基}甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

3-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酰胺

4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)-N-苯基苯甲酰胺。

10. 用于治疗 and 预防疾病的上述权利要求之一的化合物。

11. 用于治疗 and 预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位、经期大量出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌和与绝经有关的病痛、或用于生育监测和紧急避孕的权利要求 1-9 之一的化合物。

12. 权利要求 1-9 之一的化合物用于制备用于治疗 and / 或预防疾病的药物的用途。

13. 权利要求 1-9 之一的化合物用于制备用于治疗 and / 或预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位、经期大量出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌和与绝经有关的病痛、或用于生育监测和紧急避孕的药物的用途。

14. 一种药物, 包含一种权利要求 1-9 之一所定义的化合物并结合另一种活性成分。

15. 权利要求 14 的药物, 与一种惰性、无毒、药物学上合适的助剂结合。

16. 用于治疗 and / 或预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位、经期大量出血、脑膜瘤、激素依赖性乳腺癌和与绝经有关的病痛、或用于生育监测和紧急避孕的权利要求 15 的药物。

孕酮受体拮抗剂

[0001] 本发明涉及具有孕酮拮抗作用的式 I 的 17-羟基-17-五氟乙基-雌甾-4,9(10)-二烯-11-芳基衍生物及其制备方法,其用于治疗 and / 或预防疾病的用途,以及其用于制备用于治疗 and / 或预防疾病(特别是子宫纤维瘤(肌瘤)、子宫平滑肌瘤)、子宫内膜异位、经期大量出血、脑膜瘤、激素依赖性乳癌和与绝经有关的病痛)或用于生育监测和紧急避孕的药物的用途。

[0002] 这些化合物是有价值的药物活性成分。它们尤其可用于制备用于治疗子宫纤维瘤或子宫内膜异位、经期大量出血、脑膜瘤、激素依赖性乳癌和与绝经有关的病痛或用于生育监测和紧急避孕的药物制剂。对于子宫纤维瘤和子宫内膜异位的治疗,本发明的化合物也可结合孕激素连续给药。在这种治疗方案中,本发明的化合物可给药 1-6 个月,随后中断治疗或继续用孕激素治疗 2-6 周或者随后用口服避孕药(OC 结合物)治疗相同时间。

[0003] 本发明的化合物作为孕酮受体拮抗剂已在体外的转化试验中和在大鼠体内显示出效力(终止早孕)。

[0004] 对孕酮受体具有拮抗作用的化合物(竞争性孕酮受体拮抗剂)自从 1982 年就已知(RU 486;EP57115)并且随后被广泛报道。具有氟化 17 α 侧链的孕酮受体拮抗剂公开于 WO 98/34947 和 Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010-5016 (2000) 中。

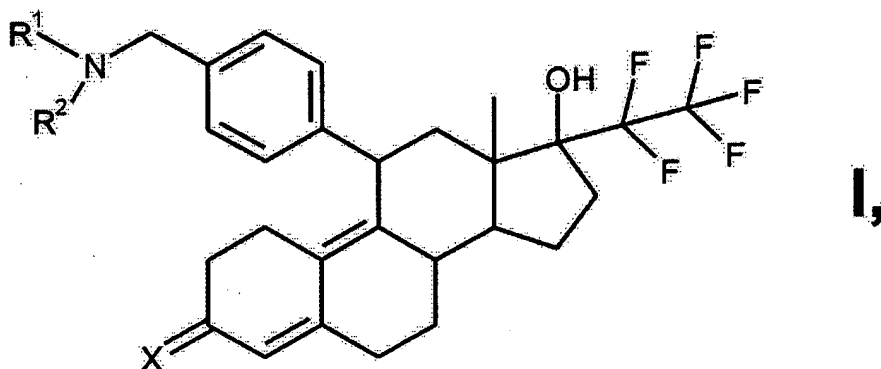
[0005] 多种临床和临床前孕酮受体拮抗剂中选择的 11 β -苯环上的 4-取代基为二甲基氨基官能团(例如,米非司酮(mifepristone)、奥那斯酮(onapristone)、乌利司他(ulipristal)、proellex)。碱性氮原子的优点是溶解度增加,特别是在例如酸性水性介质中。如已报道数次的,氮原子上一个或两个甲基的代谢性降解释放出具有芳香族 NH₂ 基团的化合物。这些苯胺代谢物可具有潜在副作用。奥那斯酮是一种在临床研究中的具有二甲基氨基官能团的孕酮受体拮抗剂。在一些患者中,观察到肝功能测试中的异常,这最终导致临床研究中止。对于米非司酮——市场上唯一的同样在 11 β -苯基的 4-位上带有二甲基氨基的孕酮受体拮抗剂——,也报道了其增加的转氨酶活性。对于这两种化合物,奥那斯酮和米非司酮,已发现具有部分或完全去甲基化的化合物是主要代谢物。近期已公开了使用 proellex 以相对高的剂量治疗同样导致肝酶的诱导。

[0006] 本发明的一个目标是提供高效竞争性孕酮受体拮抗剂,其具有在 11 β -苯基的 4-位上有碱性氮原子的优点,但不能形成游离苯胺作为代谢物并且从而创造了用于妇科疾病的治疗选择。

[0007] 此目标通过在氨基和 11 β -苯基之间插入一个亚甲基而实现。因此权利要求 1 的通式化合物特别适合实现此目标。尽管与类似的苯胺相比,权利要求 1 中具体指出的某些化合物展现出稍微减小的对于孕酮受体的拮抗效能,但是令人惊讶地发现,在相对于甾族化合物骨架的 11 β -位的一定距离处引入羰基官能团或磺酰基官能团导致拮抗效能显著增加。这些化合物中的一些也在临床前在体内试验中展现出极强的孕酮受体拮抗活性,并且展现出优良的选择性,特别是对于糖皮质激素受体。因此这些化合物为优选。特别提到的有在试验实施例 3、11、12、13、14 和 17 中描述的化合物,尤其对于实施例 11 和 12 中描述的化合物,发现其在临床前试验中在体内特性上很突出。

[0008] 本发明涉及具有化学通式 I 的 17-羟基-17-五氟乙基-雌甾-4,9(10)-二烯-11-芳基衍生物:

[0009]



[0010] 其中,

[0011] R¹ 和 R²

[0012] 为相同或不同并且为

[0013] 氢,

[0014] 任选地被二甲基胺取代的 C₁-C₁₀ 烷基,

[0015] 6至10元芳基,任选地被卤素(-F、-Cl、-Br、-I)、-OH、-O-烷基、-C(O)OH、-C(O)O烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH烷基、-C(O)N二烷基、-C(O)NH芳基、-C(O)NH杂芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀烷基)、-N(C₁-C₁₀烷基)₂,特别是-N(CH₃)₂、-NHC(O)烷基、-NO₂、-N₃、-CN、-C₁-C₁₀烷基、-C₁-C₁₀全氟烷基、-C₁-C₁₀酰基、-C₁-C₁₀酰氧基、-SO₂NH₂、-SO₂NH烷基或-SO₂N二烷基单-、二-或多取代,

[0016] 5至10元杂芳基,任选地被上述6至10元芳基的取代基单-、二-或多取代,

[0017] C₁-C₆芳基烷基,其在芳环上任选地被上述6至10元芳基的取代基单-、二-或多取代,或

[0018] C₁-C₆杂芳基烷基,其在杂芳环上任选地被上述6至10元芳基的取代基单-、二-或多取代,

[0019] 或者

[0020] R¹ 和 R²

[0021] 一起为一个3至10元环的组成部分,该环任选地在碳上被烷基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、氨基羰基、芳基烷基、杂芳基烷基、氨基烷基取代和/或在氮上被烷基、烷酰基、羧基、烷氧基羰基、苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、磺酰基、苯甲酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基羰基、氨基羰基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基烷基和氨基烷基取代,并且其任选地含有氮、氧或可任选地用亚砷或砷氧化的硫原子,其中一个芳香环可任选地被稠合到所述3至10元环上,

[0022] X是一个氧原子或NOR³或NNHSO₂R³,

[0023] R³选自氢、C₁-C₁₀烷基、芳基,

[0024] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物,包括所有晶体改型。

[0025] 本发明的通式 I 的化合物可根据其结构以立体异构体形式(对映异构体、非对映异构体)存在。因此本发明包括了其对映异构体或非对映异构体及其各自的混合物,包括外

消旋物。立体异构均一的成分可以一种已知的方式从这种对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物中分离出来。

[0026] 在甾族化合物基本骨架上的每个具体指出的取代基可存在于 α 位或 β 位中。

[0027] 如果本发明的化合物能够以互变异构体形式存在,则本发明包括所有互变异构体形式。

[0028] 在本发明的上下文中,优选的盐为本发明的化合物的生理学上可接受的盐。但是,也包括其自身不适于药理学应用但可用于例如分离或纯化本发明的化合物的盐。

[0029] 本发明的化合物的生理学上可接受的盐包括——如果存在碱性官能团——具有无机或有机酸(特别是矿酸(mineral acid)、羧酸和磺酸)的盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。本发明的化合物的生理学上可接受的盐包括——如果存在酸性官能团——碱金属盐、碱土金属盐或铵盐,可通过与相应的无机或有机碱反应得到。举例来说并且优选地,可提到碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和得自于氨或具有 1 至 16 个碳原子的有机胺(例如且优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苯甲基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、D-甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、N-甲基氨基乙酸、2-氨基-1,3-丙二醇、三羟甲基氨基甲烷和 1-氨基-2,3,4-丁三醇)的铵盐。

[0030] 在本发明上下文中,溶剂合物是用于指本发明的化合物的下述形式的术语,其在固态或液态时显示出与溶剂分子形成加合物。此处的溶剂可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量的溶剂合物的情况中,也使用术语半-(hemi-, semi-)、单-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂合物。水合物是溶剂合物的一种具体形式,其中与水发生配位。

[0031] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”包括在其在体内的滞留时间内转化为本发明化合物的化合物,例如通过酶促或水解方法。

[0032] 在本发明上下文中,除非另有指明,所述取代基具有以下含义:

[0033] 烷基是具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0034] 烷基可任选地被 C_1-C_4 二烷基胺取代,特别是被二甲基胺取代。

[0035] 芳基是单-至三环芳香族的、取代或未取代的碳环基团,例如苯基或萘基。

[0036] 芳基可被卤素(-F、-Cl、-Br、-I)、-OH、-O- 烷基、-CO₂H、-CO₂ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH 烷基、-C(O)N 二烷基、-C(O)NH 芳基、-C(O)NH 杂芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀ 烷基)、-N(C₁-C₁₀ 烷基)₂,特别是 -N(CH₃)₂、-NHC(O) 烷基、-NO₂、-N₃、-CN、-C₁-C₁₀ 烷基、-C₁-C₁₀ 全氟烷基、-C₁-C₁₀ 酰基、-C₁-C₁₀ 酰氧基、-SO₂NH₂ 或 -SO₂NH 烷基、-SO₂N 二烷基单-、二-或多取代。

[0037] 杂芳基是一种芳香族的、通常具有 5 至 10 个、优选 5 至 6 个环原子且具有最高达 5 个、优选最高达 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的单-或双环基团,例如且优选地,苯并咪唑基、苯并噁吩基、喹啉基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、吡唑基、异噻唑基、吡嗪基、喹啉基或四唑基。

[0038] 杂芳基可被卤素(-F、-Cl、-Br、-I)、-OH、-O- 烷基、-CO₂H、-CO₂ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH 烷基、-C(O)N 二烷基、-C(O)NH 芳基、-C(O)NH 杂芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₁₀ 烷

基)、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})_2$, 特别是 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O) \text{ 烷基}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 烷基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 全氟烷基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 酰基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 酰氧基}$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NH \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2N \text{ 二烷基单-、二-或多取代}$ 。

[0039] 芳基烷基是在环中可含有最高达 14 个碳原子、优选 6-10 个碳原子、且在烷基链中可含有 1-8 个、优选 1-4 个碳原子的芳基烷基。合适的芳基烷基为, 例如, 苯甲基、苯乙基、萘甲基或萘乙基。芳基烷基的芳基部分可被卤素($-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$)、 $-OH$ 、 $-O-$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)N \text{ 二烷基}$ 、 $-C(O)NH \text{ 芳基}$ 、 $-C(O)NH \text{ 杂芳基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})_2$, 特别是 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O) \text{ 烷基}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 烷基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 全氟烷基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 酰基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 酰氧基}$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NH \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2N \text{ 二烷基单-、二-或多取代}$ 。

[0040] 杂芳基烷基是其中杂芳基具有以上所定义的含义且在烷基链中可含有 1-8 个、优选 1-4 个碳原子的杂芳基烷基。合适的杂芳基烷基为, 例如, 呋喃基甲基、噻吩基乙基或吡啶基丙基。

[0041] 杂芳基烷基的杂芳基部分可被卤素($-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$)、 $-OH$ 、 $-O-$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2 \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)N \text{ 二烷基}$ 、 $-C(O)NH \text{ 芳基}$ 、 $-C(O)NH \text{ 杂芳基}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_{10} \text{ 烷基})_2$, 特别是 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O) \text{ 烷基}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 烷基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 全氟烷基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 酰基}$ 、 $-C_1-C_{10} \text{ 酰氧基}$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NH \text{ 烷基}$ 、 $-SO_2N \text{ 二烷基单-、二-或多取代}$ 。

[0042] 如果在本发明的化合物中基团被取代, 除非另有指明, 所述基团可单-或多取代。在本发明上下文中, 对于所有出现数次的基团, 它们的含义互相独立。优选具有一个、两个或三个相同或不同的取代基的取代。极特别优选具有一个取代基的取代。

[0043] 对于其中 R^1 和 R^2 一起为一个任选取代的环的组成部分的化合物, 所述环可为 3-10 元, 且除存在的氮原子外, 可仅带有碳原子或者最多 2 个其他杂原子。可提及的其他杂原子特别地为任选取代的氮、氧和任选氧化的硫。在碳上合适的取代基为烷基、羧基、烷基羧基、烷基羰基、氨基羰基、芳基烷基、杂芳基烷基、氨基烷基。在氮上合适的取代基特别地为烷基、烷酰基、烷基羧基、羧基、苯基、苯基烷基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、磺酰基、苯甲酰基、烷基磺酰基或芳基磺酰基、氨基羰基、芳基烷基、杂芳基烷基和氨基烷基。环中的硫原子可氧化为亚砷或砷。一个芳香环可任选地稠合到所述 3-10 元环上。

[0044] 由 R^1 和 R^2 一起形成的环特别地为哌啶、哌嗪、吗啉、二氮杂环庚烷、硫代吗啉、二氧化硫代吗啉、四氢吡咯。

[0045] 在本发明上下文中, 杂环基是具有至少一个杂原子或一个杂基团的非芳香族单-或双环体系。氮原子、氧原子和 / 或硫原子可作为杂原子出现。可出现的杂基团有 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 。

[0046] 杂环基烷基是其中杂环基具有以上所定义的含义且其在烷基链中可含有 1-6 个、优选 1-4 个碳原子的杂环基烷基基团。合适的杂环基烷基为, 例如, 吡咯烷基乙基。

[0047] 本发明的单环杂环基环可具有 3 至 8 个、优选 5 至 8 个、特别优选 5 或 6 个环原子。举例来说, 具有 5 个环原子的单环杂环基, 可提及的有: 吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基和四氢呋喃基。举例来说, 具有 6 个环原子的单环杂环基, 可提及的有: 哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基和硫代吗啉基。

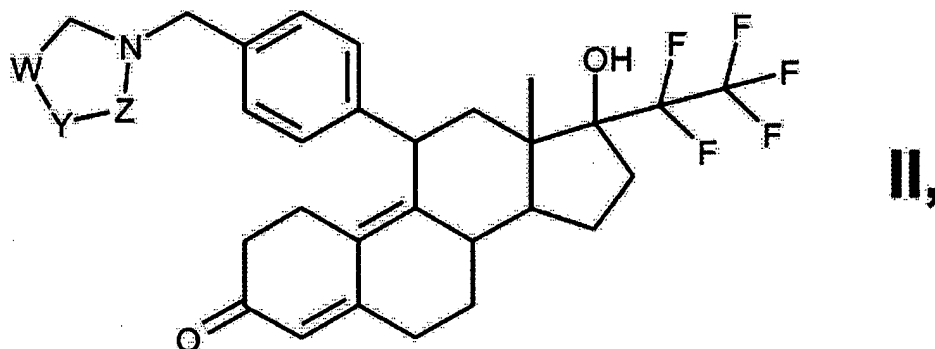
[0048] 本发明的双环杂环基可具有 5 至 12 个、优选 8 至 10 个环原子。优选为具有最多两个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 至 8 元单环饱和杂环基。特别优选吗啉基、哌啶基和吡咯烷基。

[0049] 在各自的基团的组合和 / 或优选组合中具体给出的基团定义, 独立于具体的所指出的基团组合, 也任意地被其他组合中的基团定义替代。

[0050] 极特别优选为两种或更多种上述优选范围的组合。

[0051] 同样优选的为化学通式 II 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物:

[0052]



[0053] 其中,

[0054] Z 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0055] W 为 $-\text{CH}_2-$,

[0056] Y 为 $-\text{CHR}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2-$, 或

[0057] W 和 Y

[0058] 一起为一个稠合芳香环的组成部分,

[0059] R^4 和 R^5

[0060] 为氢、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 苯基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 吡啶基、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 吡嗪基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{R}^6$, 其中 $m=0, 1, 2$ 或 3 、或者 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基,

[0061] R^6 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、苯基或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$,

[0062] R^7 、 R^8 彼此独立地为氢或 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或一起为 5 至 7 元环的组成部分,

[0063] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型,

[0064] 特别是以下化合物:

[0065] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮(实施例 2)

[0066] 4-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(实施例 3)

[0067] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]雌甾-4, 9-二烯-3-酮(实施例 4)

[0068] 1-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}哌啶-4-羧酸甲酯(实施例 5)

[0069] 4-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]

苯甲基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(实施例6)

[0070] (11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例7)

[0071] (11 β ,17 β)-11-[4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例8)

[0072] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例10)

[0073] (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例11)

[0074] (11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-{[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基}苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例12)

[0075] (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例13)

[0076] (11 β ,17 β)-11-[4-{[4-(2,2-二甲基丙酰基)哌嗪-1-基]甲基}苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例14)

[0077] 1-{4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}哌啶-4-羧酸(实施例15)

[0078] (11 β ,17 β)-11-[4-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例16)

[0079] (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例17)

[0080] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例25)

[0081] (11 β ,17 β)-11-[4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例30)

[0082] (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-苯甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例31)

[0083] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-{[4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]甲基}苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例34)

[0084] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-{[4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例35)

[0085] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-({[4-2-(吡咯烷-1-基)乙基]哌嗪-1-基}甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例36)

[0086] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-{[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例37)

[0087] (11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[(4-苯基哌啶-1-基)甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例41)

[0088] 4-{4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(实施例42)

[0089] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{[4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 43)

[0090] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{[4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 44)

[0091] 2-(4-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺(实施例 45)

[0092] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 46)

[0093] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-{[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 50)和

[0094] (11 β , 17 β)-11-[4-(4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 51)。

[0095] 特别优选为这样的式 II 的化合物及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型; 其中任一个 -C₁-C₄ 烷基为甲基和 / 或其中 Z: -CH₂-CH₂- 且 Y: -NR⁵-, 特别是其中另外地 R⁵: -C(O)-R⁶。

[0096] 同样优选这样的通式 II 的化合物, 其中:

[0097] Z 是 -CH₂-CH₂- 或 -CH₂-CH₂-CH₂-,

[0098] W 是 -CH₂-,

[0099] Y 是 -CHR⁴-、-NR⁵-,

[0100] R⁴ 和 R⁵

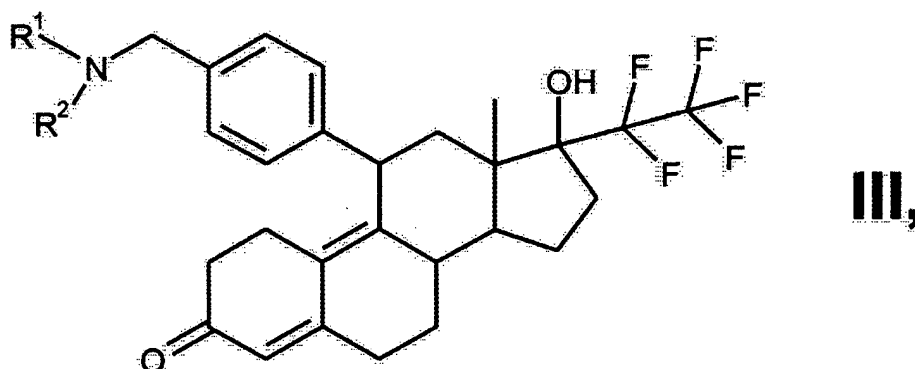
[0101] 是 -C(O)-R⁶ 或 -SO₂-C₁-C₄ 烷基,

[0102] R⁶ 是 -OH、-C₁-C₄ 烷基、-O-C₁-C₄ 烷基,

[0103] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型。

[0104] 同样优选化学通式 III 的 17-羟基-17-五氟乙基-雌甾-4,9(10)-二烯-11-芳基衍生物:

[0105]



[0106] 其中,

[0107] R¹ 和 R²

[0108] 为相同或不同并且彼此独立地为氢、C₁-C₄ 烷基、二 C₁-C₄ 烷基氨基 -C₁-C₄ 烷基、任选地被卤素、C₁-C₄ 烷氧基、-SO₂NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)O-C₁-C₄ 烷基、-NH-C(O)-C₁-C₄ 烷基或 -C(O)-NH- 苯基取代的苯基或 C₁-C₄ 烷基苯基; 或任选地被卤素、C₁-C₄ 烷氧基、-

SO_2NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 苯基取代的吡啶基或 C_1-C_4 烷基吡啶基,

[0109] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型。

[0110] 此外还优选这样的化学通式 III 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物, 其中:

[0111] R^1 是氢或 C_1-C_4 烷基,

[0112] R^2 是氢;

[0113] C_1-C_4 烷基、

[0114] 二甲基氨基 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、

[0115] 任选地被卤素、烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 苯基取代的苯基、

[0116] $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基苯基、

[0117] 吡啶基或

[0118] $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基吡啶基,

[0119] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型。

[0120] 此外还优选这样的化学通式 III 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物: 其中 R^1 为氢、甲基或乙基, 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型。

[0121] 此外还优选这样的化学通式 III 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物, 其中:

[0122] R^2 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、任选地在苯环上被 Cl 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 苯基取代的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 苯基, 或 $-(\text{CH}_2)_n-$ 吡啶基, 其中 $n=0, 1, 2$,

[0123] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型。

[0124] 同样优选这样的化学通式 III 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物, 其中:

[0125] R^1 为氢、甲基或乙基,

[0126] R^2 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、任选地在苯环上被 Cl 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 苯基取代的 $-(\text{CH}_2)_n-$ 苯基, 或 $-(\text{CH}_2)_n-$ 吡啶基, 其中 $n=0, 1, 2$,

[0127] 及其盐、溶剂合物或所述盐的溶剂合物, 包括所有晶体改型。

[0128] 同样优选化学通式 III 的 17- 羟基 -17- 五氟乙基 - 雌甾 -4, 9(10)- 二烯 -11- 芳基衍生物, 即:

[0129] (11 β , 17 β)-11-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮(实施例 1)

[0130] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-[(2-苯基乙基)氨基]甲基)苯基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮(实施例 9)

[0131] 4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯磺酰胺(实施例 18)

- [0132] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-{4-[(吡啶-3-基氨基)甲基]苯基}雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 19)
- [0133] (11 β , 17 β)-11-[4-(苯胺基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 20)
- [0134] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[(2-甲氧基苯基)氨基]甲基)苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 21)
- [0135] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[(3-甲氧基苯基)氨基]甲基)苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 22)
- [0136] (11 β , 17 β)-11-(4-[(4-氯苯基)氨基]甲基)苯基)-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 23)
- [0137] (11 β , 17 β)-11-{4-[(二乙基氨基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 24)
- [0138] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[[甲基(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基]苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 26)
- [0139] (11 β , 17 β)-11-[4-([2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 27)
- [0140] 2-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酸甲酯(实施例 28)
- [0141] 4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酸甲酯(实施例 29)
- [0142] 4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酰胺(实施例 32)
- [0143] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[[甲基(2-苯基乙基)氨基]甲基]苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 33)
- [0144] N-[4-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯基]乙酰胺(实施例 38)
- [0145] 3-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酸甲酯(实施例 39)
- [0146] 3-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯磺酰胺(实施例 40)
- [0147] (11 β , 17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基)苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 47)
- [0148] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-(4-[[甲基(苯基)氨基]甲基]苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 48)
- [0149] 2-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}氨基)苯甲酰胺(实施例 49)
- [0150] (11 β , 17 β)-17-羟基-11-[4-([甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮(实施例 52)
- [0151] 3-({4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二

一个任选地受保护的羰基, 是 $17\beta\text{-OH}/17\alpha\text{-H}$ 或 $17\beta\text{-OH}/17\alpha\text{-C}_2\text{F}_5$, 且 R^{11} 是一个受保护的醛, 基团 $R^{12}\text{O-CH}_2\text{-}$ 或为基团 $R^{1'}$, $R^{2'}$ $\text{N-CH}_2\text{-}$ 。 $R^{1'}$ $R^{2'}$ N 可具有对于通式 I 的化合物已经描述过的含义, 其中官能团任选地受保护。 R^{12} 是一个氢原子或一个保护性基团, 优选为甲硅烷基保护性基团。 如果从化合物 1 或 2 开始引入 $11\beta\text{-}$ 苯基取代基, 则发生 17- 羟基的氧化得到酮, 并且随后插入 $17\alpha\text{-}$ 五氟乙基。

[0158] 从其中 R^{11} 是一个受保护的醛的通式 IV 化合物开始, 醛保护基通过本领域技术人员已知的方法断裂, 得到通式 V 的化合物, 其中 Z 可具有已给出的含义。 醛保护基的断裂可在甾族化合物骨架的 3 位上的酮缩醇保护基断裂得到酮的反应条件下进行; 但也可在保留了 3 位上的保护基的微酸性条件下进行。 从其中 R^{11} 为基团 $R^{12}\text{O-CH}_2\text{-}$ 的通式 IV 化合物开始, 存在的任意醇保护基都断裂, 得到通式 VI 的化合物。 然后通式 V 或 VI 的化合物用于插入氨基官能团。 从通式 V 的醛开始, 通过还原性氨基化进行插入。 用于此目的的胺可为伯胺或仲胺并且任选地带有保护基。 如果从通式 IV 的醇开始进行氨基的插入, 那么羟基首先转化为合适的离去基团, 然后其通过与相应的胺反应而被替代。 合适的离去基团, 除氯、溴或碘以外, 特别地为甲苯磺酸酯或甲磺酸酯。

[0159] 然后可从通式 VII 的化合物制备通式 I 的化合物。 为此目的, 断裂存在的任意保护基, 并任选地进一步修饰基团 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 。 待提及的基团 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 的反应特别是氧化或还原、酯化、皂化、烷基化、在氮上的自由价的酰基化以及磺酰胺的形成。

[0160] 待提及的酮缩醇保护基或缩醛保护基为, 例如, 亚乙二氧基或 2, 2- 二甲基亚丙 -1, 2- 二氧基。 羟基例如以甲氧基甲基、甲氧基乙基、四氢吡喃基、苯甲基或甲硅烷基醚的形式保护。

[0161] 在甾族化合物骨架的 3- 酮缩醇断裂为 3- 酮的过程中, 任意仍然存在的 $5\alpha\text{-}$ 羟基都被消去使得形成通式 I 的化合物。

[0162] 如果本文未描述起始化合物的制备, 则它们是本领域技术人员已知的或者可类似于已知化合物或本文描述的方法制备。 异构体混合物可通过常规方法 (例如结晶、色谱法或盐的形成) 分离为单独的化合物。 所述盐可以常规方式通过混合化学通式 I 的化合物的溶液与等量或过量的碱或酸 (其可存在于溶液中)、如果合适以常规方式分离沉淀或对溶液进行后处理而制备。

[0163] 所得式 (I) 的化合物任选地与相应的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸反应得到其溶剂合物、盐和 / 或盐的溶剂合物。

[0164] 上文宽泛给出或以优选范围给出的基团定义既适用于式 (I) 的最终产物以及相应地也适用于各自制备所要求的起始材料或中间体。

[0165] 本发明的化合物展现出无法预知的有价值的药理学、药动学和药效学效力性能。

[0166] 因此它们适合用作治疗 / 或预防人和动物的疾病的药物。

[0167] 本发明的化合物的药效可通过它们作为孕酮受体拮抗剂的作用 (即, 它们对孕酮受体的拮抗作用) 来解释。

[0168] 本发明还提供了本发明的化合物用于治疗 / 或预防基于激素依赖性过度增殖过程的疾病 (优选妇科疾病, 特别是子宫纤维瘤、子宫内膜异位或激素依赖性乳腺癌) 的用途。

[0169] 本发明还提供了本发明的化合物用于治疗 / 或预防疾病、特别是上述疾病的用途。

[0170] 本发明还提供了用于治疗 and / 或预防子宫纤维瘤、子宫内膜异位和激素依赖性乳癌的方法中的本发明的化合物。

[0171] 本发明还提供了本发明的化合物用于制备用于治疗 and / 或预防疾病、特别是上述疾病的药物的用途。

[0172] 本发明还提供了一种用于治疗 and / 或预防疾病、特别是上述疾病的方法，在治疗子宫纤维瘤或子宫内膜异位和用于避孕用途的情况中每天每位患者使用 0.1-100mg 本发明化合物，或者在肿瘤疾病（例如脑膜瘤或激素依赖性肿瘤例如乳癌）和在紧急避孕的情况中每天每位患者使用 0.1-500mg 本发明化合物。

[0173] 本发明还提供了包含至少一种本发明化合物和至少一种或多种其他活性成分的药物，特别用于治疗 and / 或预防上述疾病。

[0174] 对于肿瘤疾病的治疗，例如以下活性成分 / 活性成分组可同时或连续给药：SERMs、SERDs、抗雌激素药、芳香酶抑制剂、激酶抑制剂、血管生成抑制剂和 / 或细胞抑制剂。

[0175] 对于子宫纤维瘤或子宫内膜异位的治疗，本发明的化合物可同时或连续地与孕激素或雌激素和孕激素的结合物结合。

[0176] WO 96/15794 (Spicer et al., Balance Pharm. Inc.)、WO 96/03130 (**Stöckemann** et al., Schering AG) 和 PCT/EP2009/003249 (**Möller** et al., Bayer Schering Pharma AG) 公开了孕酮受体拮抗剂 / 孕激素方案。对于子宫纤维瘤或子宫内膜异位的治疗适合的是——任选地重复——以下方案，其中孕酮受体拮抗剂给药二至四个月，随后孕激素给药一至四周。特别适合的是——任选地重复——孕酮受体拮抗剂给药 84 天，随后孕激素给药 14 天。

[0177] 对于与绝经有关的病痛的治疗，本发明的化合物例如与 SERMs、SERDs 和雌激素同时或连续给药是合适的。

[0178] SERMs (选择性雌激素受体调节剂) 是这些化合物，其组织选择性地具有抗雌激素或雌激素作用，例如，在子宫中抑制雌激素的作用，但在骨中具有中性作用或类似于雌激素的作用。实例为 clomifen、雷洛昔芬 (raloxifen)、他莫昔芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (torimifen)、巴多昔芬 (bazedoxifen)、拉索昔芬 (lasofoxifen) 和 ormeloxifen。

[0179] 选择性雌激素受体去稳定剂 (SERD) 是完全拮抗雌激素受体 (无雌激素活性组分) 的“纯的抗雌激素药”并导致所述受体降解的药物 (例如 fulvestrant、ZK-703 和 ZK-253, Hoffmann J et al., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218), 并且还有 WO 98/007740、WO 99/33855 和 WO 03/045972 中描述的化合物。

[0180] 抗雌激素药是完全拮抗雌激素受体的化合物，例如 fulvestrant。

[0181] 芳香酶抑制剂抑制芳香酶并从而抑制雌激素中雄激素的芳构化。这些抑制剂尤其包括阿那曲唑 (anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、依西美坦 (exemestane)、伏氯唑 (vorozole)、福美司坦 (formestane) 和法掘唑 (fadrozole)。

[0182] 激酶抑制剂是将磷酸酯基团从 ATP 转移到其他底物 (特别是羟基) 的酶，例如索拉非尼 (sorafenib) (Nexavar) 或伊马替尼 (imatinib) (Gleevec)。

[0183] 血管生成抑制剂 (例如安维汀 (avastin)) 减少和 / 或阻断血管供应，并因此减少肿瘤的灌注。

[0184] 细胞抑制剂(例如顺铂、紫杉醇、泰索帝(taxotere))是抑制细胞生长和 / 或细胞分裂的天然或合成物质。

[0185] 在本发明上下文中,孕激素应理解为是指天然孕酮本身或类似于孕酮自身地结合至孕酮受体、并且在高于排卵抑制剂量的剂量时抑制排卵的合成衍生物。可提及的合成衍生物的实例为屈螺酮(drospirenone)、孕二烯酮(gestodene)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、去氧孕烯(desogestrel)、3-酮脱氧孕酮(3-ketodesogestrel)、炔诺酮(norethisterone)、醋酸炔诺酮(norethisterone acetate)和地诺孕素(dienogest)。

[0186] 孕激素和雌激素的结合物是本身已知的口服避孕药(例如优思明(Yasmin)、Femovan、特居乐(Triquilar)、妈富隆(Marvelon)、YAZ 等)中存在的活性成分结合物。

[0187] 本发明的化合物可以是全身活性的和 / 或局部活性的。为此目的,它们可以合适的方法使用,例如通过口服、子宫内、阴道内、肠胃外、肺部、鼻部、舌下、向舌、向颊、直肠、皮肤、经皮、结膜、耳部施用或作为植入物或支架施用。

[0188] 子宫内在这里特别是指通过 IUS (子宫内系统) 或 IUD (子宫内装置) 施用。阴道内施用特别地可通过 IVR/VRS (阴道内环 / 阴道环系统) 进行。

[0189] 子宫内或阴道内施用形式(参见例如, WO 01/47490, 特别是第 1 页第 10 行至第 5 页第 13 行和第 7 页第 19 行至第 58 页第 6 行, 或者对于阴道环: WO 06/010097, 特别是第 10 页第 22 行至第 14 页第 28 行)可包含本发明的化合物和非硅氧烷和 / 或硅氧烷聚合物, 特别是硅氧烷基弹性体(参见 WO 01/47490, 特别是第 7 页第 19 行至第 15 页第 15 行)。对于这些施用途, 本发明的化合物可以合适的施用形式给药。

[0190] 对于口腔施用, 合适的施用形式为: 根据现有技术作用并快速地和 / 或以改性的方式释放本发明的化合物、并且其包含结晶形式和 / 或无定形式和 / 或溶解形式的本发明化合物的施用形式, 例如片剂(非包衣片或包衣片, 例如具有肠溶包衣或不溶性包衣或具有控制本发明化合物释放的延迟溶解的包衣)、在口腔中快速崩解的片剂、或薄膜 / 球扁药、薄膜 / 冻干片、胶囊(例如硬或软明胶胶囊)、糖衣片、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬浮剂、气溶胶或溶液剂。

[0191] 肠胃外施用可通过避开吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内)或通过开启吸收(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)进行。适于肠胃外施用的施用形式特别为以溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉剂的形式注射和滴注制剂。

[0192] 适于其他施用途的有例如吸入药物(特别是粉末吸入器、雾化器)、滴鼻剂、溶液剂、喷剂; 向舌、舌下或向颊施用的片剂、薄膜 / 球扁药或胶囊、栓剂、耳或眼制剂、阴道胶囊、水性悬浮剂(洗剂、振荡合剂)、亲脂性悬浮剂、软膏、乳膏、经皮治疗系统(例如硬膏)、乳、糊剂、泡沫剂、喷洒粉剂、植入物或支架。

[0193] 本发明的化合物可转化为所列的施用形式。这可以本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学上合适的助剂混合而进行。这些助剂特别地包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液态聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧油酸山梨醇酯)、粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂, 如抗坏血酸)、染料(例如无机颜料, 如氧化铁)和香味和 / 或口味调节剂。

[0194] 本发明还提供了包含至少一种本发明化合物、通常还含一种或多种惰性、无毒、药

学上合适的助剂的药物,及其用于上述目的用途。

[0195] 然而,任选地可能需要偏离所述的量,具体取决于体重、施用途、个体对活性成分的反应、制剂类型和施用进行的时间或间隔。因此,在某些情况中,可能以低于上述最低量进行是足够的,而在另一些情况中,需要超过所述上限。当以较大量给药时,将其分成 1 天内的两份以上单独剂量是可取的。

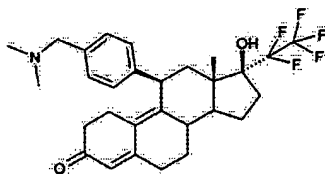
[0196] 除非另有指明,以下试验和实施例中的百分比是重量百分比;份为重量份。液/液溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据各自是指体积。

[0197] 以下实施例用于说明本发明而不以任何方式对其进行限制。

[0198] 实施例 1

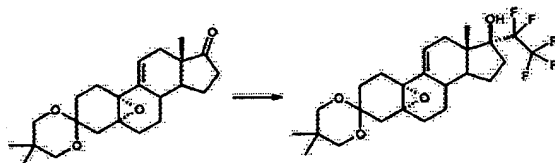
[0199] (11 β , 17 β)-11-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

[0200]



[0201] a) (5' R, 8' S, 10' R, 13' S, 14' S, 17' S)-5, 5, 13'-三甲基-17'-(五氟乙基)-1', 2', 7', 8', 12', 13', 14', 15', 16', 17'-十氢-6'-H-螺[1, 3-二噁烷-2, 3'-[5, 10]环氧环戊[a]菲]-17'-醇

[0202]



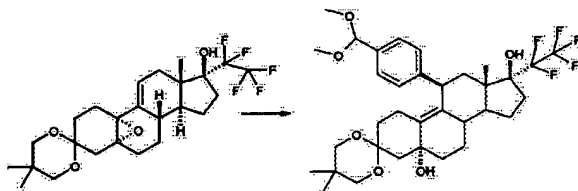
[0203] 在 -70 °C, 将 50g (5' R, 8' S, 10' R, 13' S, 14' S)-5, 5, 13'-三甲基-1', 2', 6', 7', 8', 12', 13', 14', 15', 16'-十氢-17'-H-螺[1, 3-二噁烷-2, 3'-[5, 10]环氧环戊[a]菲]-17'-酮(制备见 Tetrahedron Lett. 26, 2069-2072 (1985)) 加入到 116g 浓缩的五氟碘乙烷在 500ml 的无水甲苯中的溶液中。在相同温度向其中加入 290ml 的 1.5M 的甲基锂-溴化锂络合物在二乙基醚中的溶液。然后在 0°C 进行后搅拌 1 小时。然后将反应混合物加入到饱和氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和氯化钠水溶液清洗,用硫酸钠干燥并通过在真空中蒸发而浓缩。粗产物溶解于 200ml 丙酮中并与 450ml 水混合。过滤沉淀产物并在真空中干燥。

[0204] 产率: 61.6g

[0205] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.04 brd (1H); 3.60 d (1H); 3.35-3.50 m (3H); 2.51 dbr (1H); 1.06 s (3H); 0.93 s (3H); 0.85 s (3H)。

[0206] 1b) (5R, 8S, 11R, 13S, 14S, 17S)-11-[4-(二甲氧基甲基)苯基]-5', 5', 13-三甲基-17-(五氟乙基)-1, 2, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-十二氢螺[环戊[a]菲-3, 2'-[1, 3]二噁烷]-5, 17(4H)-二醇

[0207]

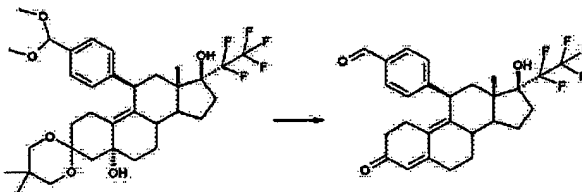


[0208] 将 1.48g 镁屑悬浮于 5ml THF 中并在搅拌下与 50 μ l 二溴乙烷混合。在 40℃, 将 10.18ml 1-溴-4-(二甲氧基甲基)苯在 70ml THF 中的溶液加入悬浮液中, 然后将混合物在 50℃ 进行后搅拌 1 小时。然后所得溶液冷却至 0℃。加入 40mg CuCl 并且混合物在 0℃ 再进行后搅拌 15 分钟。然后, 加入 5g 实施例 1a) 中所述的物质在 50ml THF 中的溶液。然后在搅拌下将反应混合物在大约 3 小时内放置达到 23℃, 然后在此温度下后搅拌 10 小时。随后在外部冷却下向反应混合物加入饱和 NH_4Cl 水溶液。将混合物再后搅拌 30 分钟然后用乙酸乙酯萃取数次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液清洗并用硫酸钠干燥。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 6.4g 的标题化合物。

[0209] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 d (2H); 7.21 d (2H); 5.36 s (1H); 4.43 s (1H); 4.32 dbr (1H); 3.39-3.58 m (4H); 3.31 s (6H); 1.03 s (3H); 0.86 s (3H); 0.51 s (3H)。

[0210] c) 4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲醛

[0211]

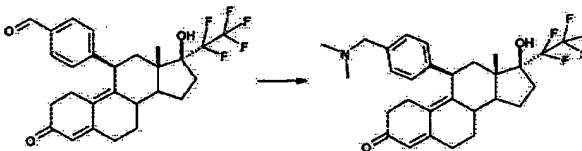


[0212] 将 3.5g 1b) 中所述化合物溶解于 55ml 70% 浓度的乙酸中。混合物在 30℃ 时后搅拌 16 小时。然后将反应混合物倒入水中并再后搅拌 5 小时。然后将其过滤。剩余物用水清洗, 干燥并通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 2.2g 的标题化合物。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.99 s (1H); 7.80 d (2H); 7.37 d (2H); 5.80 sbr (1H); 4.51 dbr (1H); 0.58 s (3H)。

[0214] d) (11 β , 17 β)-11-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

[0215]



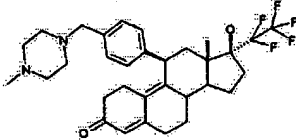
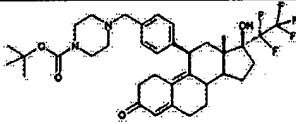
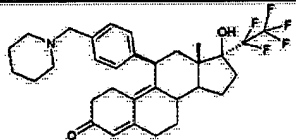
[0216] 将 0.4ml 的 2M 的二乙胺在 THF 中的溶液加入 200mg 1c) 中所述化合物在 3ml 二氯甲烷中的溶液中。混合物在 23℃ 时后搅拌 15 分钟, 然后加入 171mg 三乙酰氧基硼氢化钠。然后混合物在 23℃ 时后搅拌 20 小时。然后将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。用二氯甲烷进行数次萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液清洗, 用硫酸钠干燥并通过在

真空中蒸发而浓缩。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 131mg 的标题化合物。

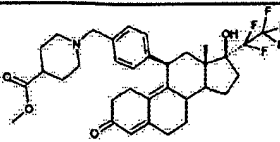
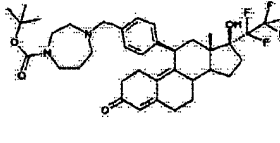
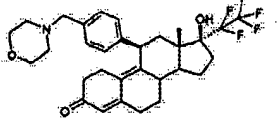
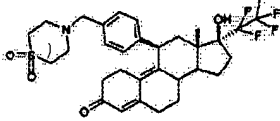
[0217] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 d (2H); 7.11 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.44 dbr (1H); 3.32-3.44 m (2H); 2.75 m (1H); 0.58 s (3H)。

[0218] 实施例 2-9 以类似于实施例 1 的方法从 1c) 中所述的化合物和对应的胺合成:

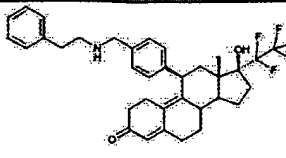
[0219]

实施例	结构	名称	$^1\text{H-NMR}$
2		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 d (2H); 7.10 d (2H); 5.77 sbr (1H); 4.44 dbr (1H); 3.46 m (2H); 2.73 m (1H); 2.27 s (3H); 0.59 s (3H).
3		4-[4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 d (2H); 7.11 d (2H); 5.77 sbr (1H); 4.44 dbr (1H); 3.35-3.47 m (10H); 1.46 s (9H); 0.58 s (3H).
4		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(哌啶-1-基甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.21 d (2H); 7.09 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.44 dbr (1H); 3.42 m (2H); 2.73 m (1H); 0.59 s (3H).

[0220]

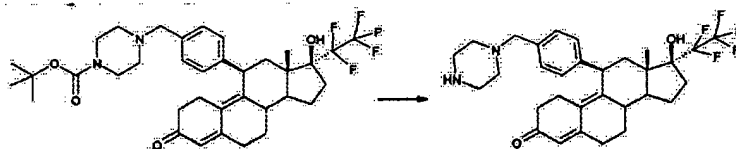
5		1-{4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}吡啶-4-羧酸甲酯	1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 7.18 d (2H); 7.10 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.45 dbr (1H); 3.67 m (5H); 3.43 m (2H); 2.70-2.90 m (4H); 0.60 s (3H).
6		4-{4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基}-1,4-二氧杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯	1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 7.21 d (2H); 7.10 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.44 dbr (1H); 3.58 m (2H); 3.38-3.53 m (5H); 2.73 m (1H); 2.50-2.68 m (8H); 1.48 s (9H); 0.58 s (3H).
7		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	1H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 7.21 d (2H); 7.11 d (2H); 5.77 sbr (1H); 4.44 dbr (1H); 3.62-3.76 m (4H); 3.45 m (2H); 2.72 m (1H); 2.48-2.68 m (3H); 0.59 s (3H).
8		(11 β ,17 β)-11-[4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	1H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 7.20 d (2H); 7.13 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.45 dbr (1H); 3.61 m (2H); 3.05 m (4H); 2.96 m (4H); 2.73 m (1H); 0.59 s (3H).

[0221]

9		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[(2-苯基乙基)氨基]甲基]苯基雌甾-4,9-二烯-3-酮	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ =7.27 d (2H); 7.18 m (5H); 7.09 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.43 dbr (1H); 3.76 m (2H); 2.92 m (2H); 2.83 m (2H); 2.71 m (1H); 0.58 s (3H).
---	---	--	---

[0222] 实施例 10:(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮

[0223]

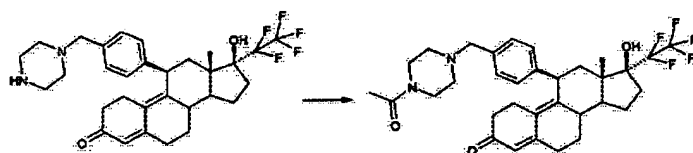


[0224] 将 0.5ml 三氟乙酸加入到 180mg 实施例 3 中所述化合物在 3ml 二氯甲烷中的溶液中。反应混合物在 23℃ 时后搅拌 40 分钟然后倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。然后混合物再后搅拌 30 分钟,然后用二氯甲烷萃取数次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液清洗,用硫酸钠干燥并通过在真空中蒸发而浓缩。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 87mg 的标题化合物。

[0225] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.20 d (2H); 7.10 d (2H); 5.77 sbr (1H); 4.43 dbr (1H); 3.38-3.52 m (2H); 2.80-2.92 m (4H); 2.72 m (1H); 0.58 s (3H)。

[0226] 实施例 11:(11 β ,17 β)-11-[4-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

[0227]



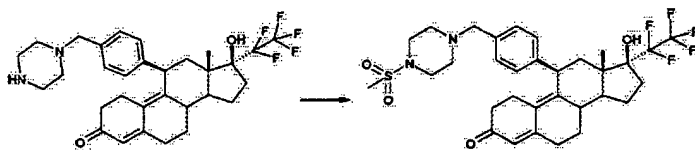
[0228] 将 0.4ml 三乙胺加入到 80mg 实施例 10 中所述化合物在 2.5ml 二氯甲烷中的溶液中。混合物冷却至 0℃ 并加入 14 μ l 乙酸酐。然后将反应混合物放置达到 23℃ 并后搅拌 1 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。混合物再后搅拌 30 分钟,然后用二氯甲烷萃取数次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液清洗,用硫酸钠干燥并通过在真空中蒸发而浓缩。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 80mg 的标题化合物。

[0229] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ =7.20 d (2H); 7.12 d (2H); 5.78 sbr (1H); 4.45 dbr (1H); 3.38-3.50 m (4H); 2.75 m (1H); 2.06 s (3H); 0.59 s (3H)。

[0230] 实施例 12:(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-[(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

基] 苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

[0231]

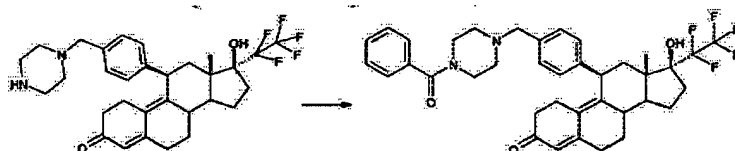


[0232] 将 71 μ l 三乙胺加入到 96mg 实施例 10 中所述化合物在 3ml THF 中的溶液中。混合物冷却至 0℃ 并加入 20 μ l 甲磺酰氯。然后将反应混合物放置达到 23℃ 并后搅拌 1 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。混合物再后搅拌 30 分钟, 然后用二氯甲烷萃取数次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液清洗, 用硫酸钠干燥并通过在真空中蒸发而浓缩。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 82mg 的标题化合物。

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 d(2H); 7.13 d(2H); 5.79 sbr(1H); 4.45 dbr(1H); 3.50 m(2H); 3.15-3.35 m(4H); 2.78 s(3H); 0.59 s(3H)。

[0234] 实施例 13: (11 β , 17 β)-11-{4-[4-(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

[0235]

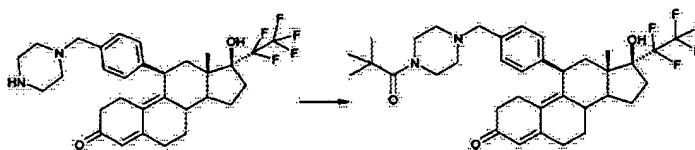


[0236] 将 0.22ml 三乙胺加入到 300mg 实施例 10 中所述化合物在 10ml THF 中的溶液中。混合物冷却至 0℃ 并加入 93 μ l 苯甲酰氯。然后将反应混合物放置达到 23℃ 并后搅拌 1 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。混合物再后搅拌 30 分钟, 然后用二氯甲烷萃取数次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液清洗, 用硫酸钠干燥并通过在真空中蒸发而浓缩。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 290mg 的标题化合物。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.33-7.47 m(5H); 7.20 d(2H); 7.11 d(2H); 5.77 sbr(1H); 4.45 dbr(1H); 3.68-3.92 m(2H); 3.49 m(2H); 3.34-3.52 m(2H); 2.73 m(1H); 0.58 s(3H)。

[0238] 实施例 14: (11 β , 17 β)-11-{4-([4-(2,2-二甲基丙酰基)哌嗪-1-基]甲基)苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮

[0239]



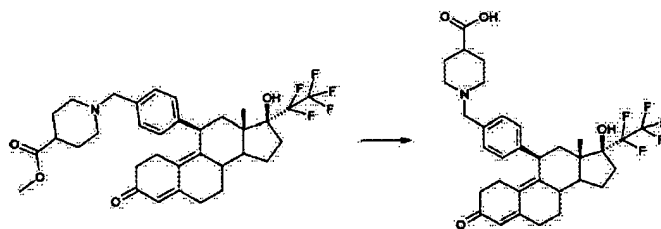
[0240] 将 0.22ml 三乙胺加入到 300mg 实施例 10 中所述化合物在 10ml THF 中的溶液中。混合物冷却至 0℃ 并加入 98 μ l 三甲基乙酰氯。然后将反应混合物放置达到 23℃ 并后搅拌 1 小时。然后将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中。混合物再后搅拌 30 分钟, 然后用二氯甲烷萃取数次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液清洗, 用硫酸钠干燥并通过在真空中蒸发而浓缩。粗产物通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 241mg 的标题化合物。

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.21 d(2H); 7.11 d(2H); 5.78 sbr(1H); 4.43

dbr(1H); 3.55-3.70 m(4H); 3.46 m(2H); 2.74 m(1H); 1.25s(9H); 0.59 s(3H)。

[0242] 实施例 15: 1-{4-[(11 β , 17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-11-基]苯甲基}哌啶-4-羧酸

[0243]

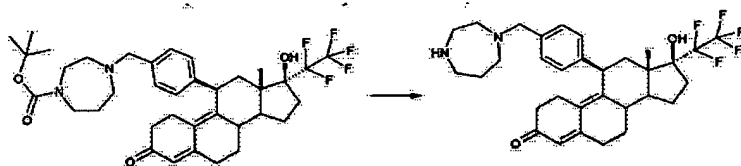


[0244] 将 0.52ml 的 2M 氢氧化钠水溶液加入到 200mg 实施例 5 中描述的化合物在 5ml 甲醇中的溶液中。反应化合物在 23°C 时后搅拌 48 小时然后用 5ml 水稀释。然后将其冷却至 0°C 并通过加入 0.15ml 的 2N 盐酸酸化。过滤出沉淀产物, 干燥并通过色谱法用硅胶纯化。这样得到 50mg 的标题化合物。

[0245] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.25 d(2H); 7.14 d(2H); 5.74 sbr(1H); 4.40 dbr(1H); 3.83 d(2H); 3.70 d(2H); 2.90-3.21 m(2H); 2.70m(1H); 1.25 s(9H); 0.58 s(3H)。

[0246] 实施例 16: (11 β , 17 β)-11-[4-(1, 4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

[0247]

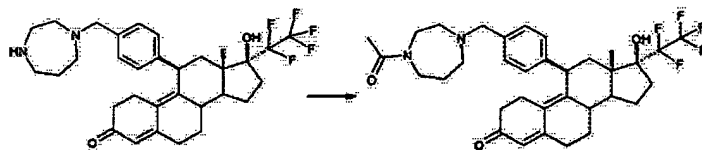


[0248] 从 170mg 实施例 6 中所述的化合物通过与三氟乙酸在二氯甲烷中反应以类似于实施例 10 的方法得到 63mg 的标题化合物。

[0249] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.22 d(2H); 7.10 d(2H); 5.78 sbr(1H); 4.43 dbr(1H); 3.60 m(2H); 0.57 s(3H)。

[0250] 实施例 17: (11 β , 17 β)-11-{4-[(4-乙酰基-1, 4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4, 9-二烯-3-酮

[0251]



[0252] 从 45mg 实施例 16 中所述的化合物通过与乙酸酐在二氯甲烷中反应以类似于实施例 11 的方法制备 27mg 的标题化合物。

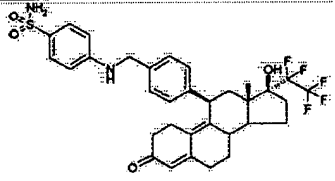
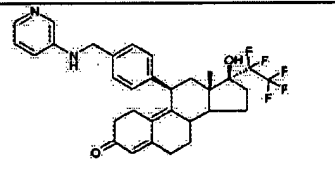
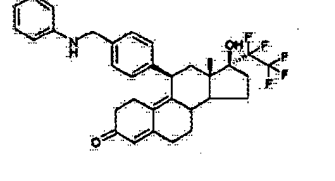
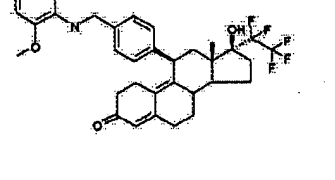
[0253] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.21 d(2H); 7.11 d(2H); 5.79 sbr(1H); 4.42 dbr(1H); 3.55-3.70 m(4H); 3.42-3.55 m(2H); 2.75 m(1H); 2.10 s(3H); 0.57 s(3H)。

[0254] 根据以下步骤通过平行合成制备了实施例 18-54:

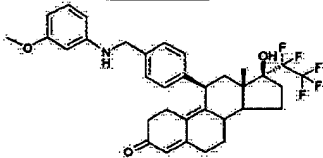
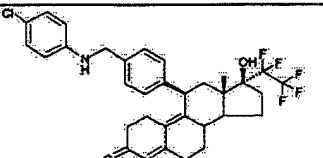
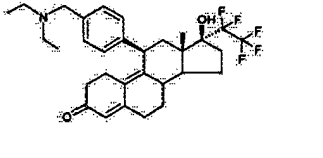
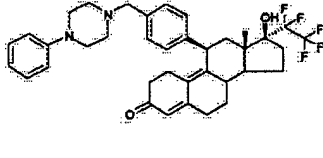
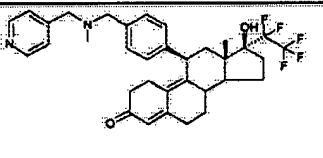
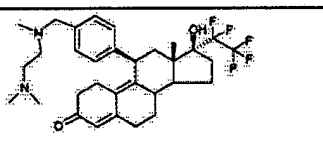
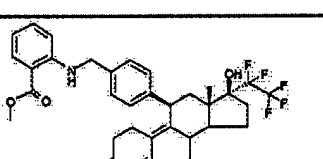
[0255] 引入 0.6ml 的 0.67M 三乙酰氧基硼氢化钠在 1, 2-二氯乙烷中的悬浮液作为初始

进料。加入 0.4ml 0.5M 的 1c) 中所述化合物在 1,2-二氯乙烷中的溶液,然后加入 0.5ml 0.5M 的对应的胺在 THF 中的溶液。然后在 50℃进行后搅拌 12 小时。然后反应混合物与 2.5ml 乙酸乙酯和 1.5ml 10% 浓度的氢氧化钠水溶液混合。分离出有机相并通过蒸发浓缩。粗产物通过 HPLC 纯化并通过 HPLC-MS (Waters Acquity 超高效液相色谱仪,光电二极管阵列检测器:波长 210-350nm,柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1x50 mm,柱温:60℃,梯度 1-99% 乙腈在 0.1% 甲酸/水中,流速:0.8ml/分钟,运行时间 2 分钟) 分析。

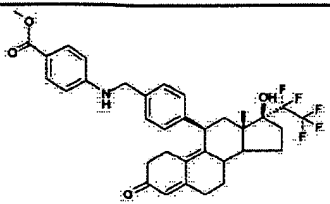
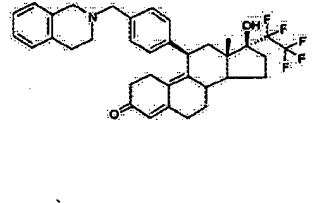
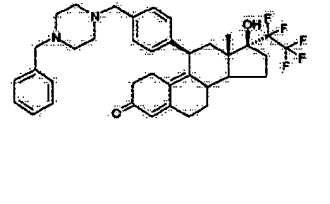
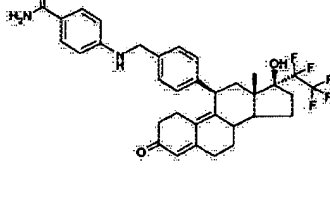
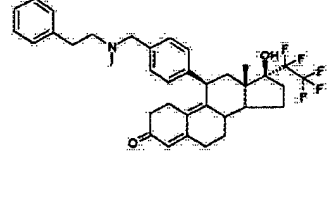
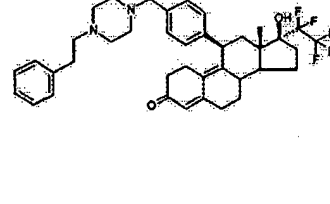
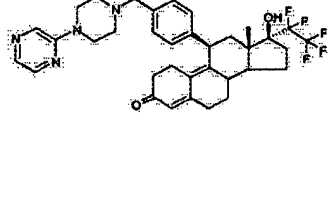
[0256]

实施例	结构	名称	HPLC-MS (MH ⁺ , RT)
18		4-((4-((11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯磺酰胺	652, 1.30 分钟
19		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[(吡啶-3-基氨基)甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	574, 1.04 分钟
20		(11 β ,17 β)-11-[4-(苯胺基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	573, 1.48 分钟
21		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-[(2-甲氧基苯基)氨基]甲基]苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	603, 1.51 分钟

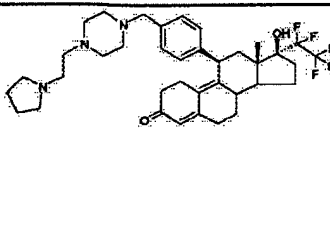
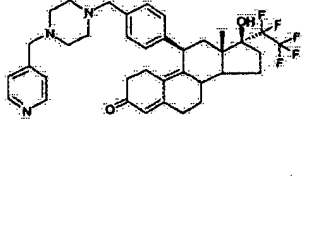
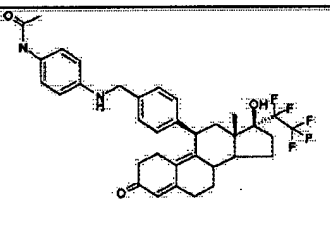
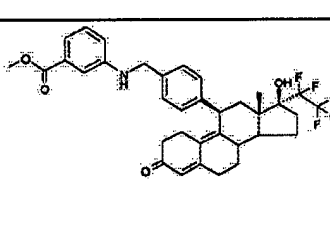
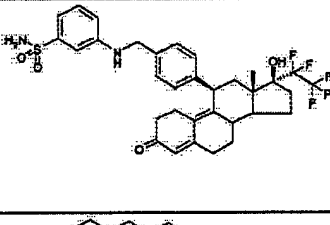
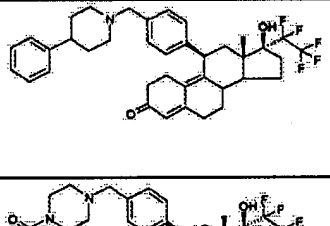
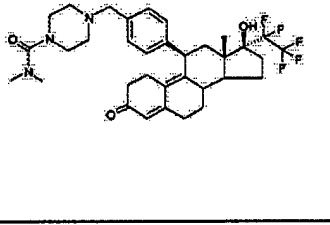
[0257]

22		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-(4-[(3-甲氧基苯基)氨基]甲基)苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	603, 1.47 分钟
23		(11 β ,17 β)-11-(4-[(4-氯苯基)氨基]甲基)苯基)-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	607, 1.55 分钟
24		(11 β ,17 β)-11-(4-[(二乙基氨基)甲基]苯基)-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	553, 1.02 分钟
25		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	642, 1.10 分钟
26		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-(4-[(甲基(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基)苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	602, 0.99 分钟
27		(11 β ,17 β)-11-[4-([(2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基]甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	582, 0.89 分钟
28		2-([4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯甲酸甲酯	631, 1.59 分钟

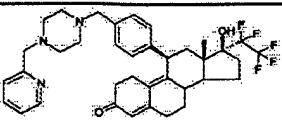
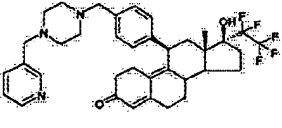
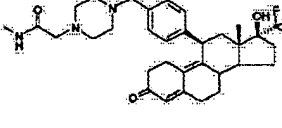
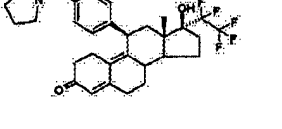
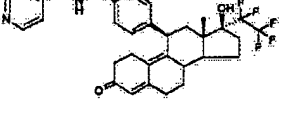
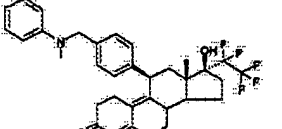
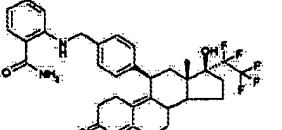
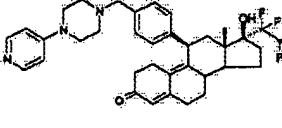
[0258]

29		4-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯甲酸甲酯	631, 1.46 分钟
30		(11 β ,17 β)-11-[4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	613, 1.07 分钟
31		(11 β ,17 β)-11-[4-[(4-苯甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	656, 1.09 分钟
32		4-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯甲酰胺	616, 1.26 分钟
33		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-[(甲基(2-苯基乙基)氨基]甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	615, 1.09 分钟
34		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[[4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	670, 1.10 分钟
35		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	644, 1.02 分钟

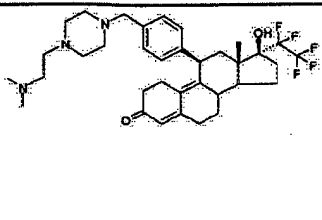
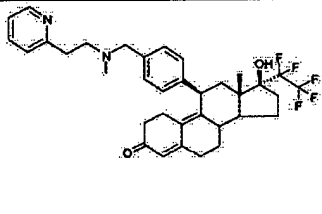
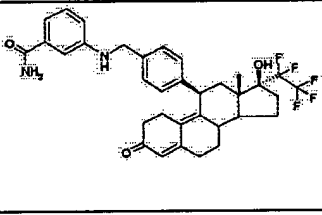
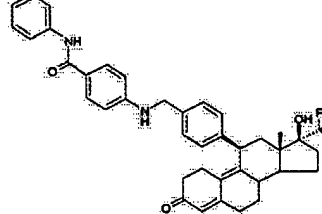
[0259]

36		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-((4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]咪唑-1-基)甲基)苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	663, 0.86 分钟
37		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[[4-(吡啶-4-基甲基)咪唑-1-基]甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	657, 0.88 分钟
38		N-[4-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯基]乙酰胺	630, 1.26 分钟
39		3-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯甲酸甲酯	631, 1.48 分钟
40		3-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯磺酰胺	652, 1.31 分钟
41		(11 β ,17 β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-[4-[(4-苯基咪唑-1-基)甲基]苯基]雌甾-4,9-二烯-3-酮	641, 1.11 分钟
42		4-[4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基]-N,N-二甲基咪唑-1-甲酰胺	637, 1.00 分钟

[0260]

43		(11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-[[4-(吡啶-2-基甲基)吡嗪-1-基]甲基]苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	657, 0.94 分钟
44		(11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-[[4-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-1-基]甲基]苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	657, 0.91 分钟
45		2-(4-((4-((11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基)苯甲基)吡嗪-1-基)-N-甲基乙酰胺	637, 0.97 分钟
46		(11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	551, 1.02 分钟
47		(11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-[[4-(吡啶-4-基甲基)氨基]甲基]苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	588, 0.96 分钟
48		(11β,17β)-17-羟基-11-(4-[[甲基(苯基)氨基]甲基]苯基)-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	587, 1.55 分钟
49		2-((4-((4-((11β,17β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基)苯甲基)氨基)苯甲酰胺	616, 1.38 分钟
50		(11β,17β)-17-羟基-17-(五氟乙基)-11-(4-[[4-(吡啶-4-基)吡嗪-1-基]甲基]苯基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	643, 0.87 分钟

[0261]

51		(11 β ,17 β)-11-[4-((4-[2-(二甲基氨基)乙基]苯基)甲基)苯基]-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	637, 0.85 分钟
52		(11 β ,17 β)-17-羟基-11-[4-((甲基[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基)甲基)苯基]-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	616, 1.04 分钟
53		3-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)苯甲酰胺	616, 1.29 分钟
54		4-((4-[(11 β ,17 β)-17-羟基-3-氧代-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-11-基]苯甲基)氨基)-N-苯基苯甲酰胺	692, 1.41 分钟

[0262] 具有人孕酮 A 或孕酮 B 受体和一个 MTV-LUC 报道基因构成的人神经母细胞瘤细胞 (SK-N-MC 细胞) 的稳定转染子中的孕酮受体拮抗效应

[0263] SK-N-MC 细胞 (人神经母细胞瘤细胞) —— 其已用表达人孕酮受体 B (pRChPR-B-neo) 或人孕酮受体 A (pRChPR-A-neo) 和一个报道基因构成 (pMTV-LUC) 的质粒稳定地转染——在不存在 (阴性对照) 或存在递增量的具体测试化合物 (0.01nmol/l、0.1nmol/l、1nmol/l、10nmol/l、100nmol/l 和 1 μ mol/l) 的情况下孵育 24 小时以测定竞争效能。作为报道基因诱导的阳性对照, 细胞用合成孕激素普美孕酮 (promegestone) 处理 (0.01nmol/l、0.1nmol/l、1nmol/l、10nmol/l、100nmol/l 和 1 μ mol/l)。为测定拮抗活性, 细胞用 0.1nmol/l 普美孕酮以及另外地递增量的具体测试化合物 (0.01nmol/l、0.1nmol/l、1nmol/l、10nmol/l、100nmol/l 和 1 μ mol/l) 处理。报道基因 LUC (LUC= 荧光素酶) 的活性在细胞溶解产物中测定并作为 RLU (相对光单位) 测量。所有测量值以百分比效能和 EC₅₀ 或 IC₅₀ 浓度给出。

[0264] a) 竞争活性

[0265] 所述测试化合物均未展现出竞争活性。

[0266] b) 拮抗活性

[0267] 所有所述化合物均展现出 100% 的拮抗效力。

[0268] 所述化合物的拮抗效能总结在表 1 中。

[0269] 表 1:化合物的拮抗效能

实施 例	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	实施 例	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	实施 例	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]
1	7.5	8.2	26	4.65	n.d.	51	64.7	n.d.
2	3.5	2.8	27	3.52	n.d.	52	6.50	n.d.
3	0.11	0.15	28	5.05	n.d.	53	0.84	n.d.
4	1.4	2.1	29	1.19	n.d.	54	1.28	n.d.
5	1.2	0.99	30	2.35	n.d.			
6	0.33	0.3	31	4.52	n.d.			
7	0.1	0.1	32	0.78	n.d.			
8	0.1	0.3	33	5.57	n.d.			
9	1.3	0.98	34	5.55	n.d.			
10	0.88	0.12	35	0.68	n.d.			
11	0.095	0.095	36	33.7	n.d.			
12	0.17	0.1	37	2.33	n.d.			
13	0.092	0.1	38	0.66	n.d.			
14	0.1	0.094	39	1.77	n.d.			
15	53	60	40	0.49	n.d.			
16	2.7	2.8	41	11.2	n.d.			
17	0.56	0.57	42	0.52	n.d.			
18	0.51	n.d.	43	2.88	n.d.			
19	0.94	n.d.	44	3.06	n.d.			
20	1.64	n.d.	45	1.65	n.d.			
21	6.06	n.d.	46	37.4	n.d.			
22	2.52	n.d.	47	2.71	n.d.			
23	2.07	n.d.	48	1.28	n.d.			
24	51	n.d.	49	1.29	n.d.			
25	3.06	n.d.	50	1.20	n.d.			

[0271]

[0272] n. d. :未测得

[0273] 对雌性大鼠的流产试验

[0274] 对在常规饲养和喂食条件下交配后(p. c.) 5至7天(d)的妊娠大鼠(每组6只大鼠)测试本发明化合物的拮抗效应。

[0275] 在成功配对后,妊娠动物(在妊娠第1天=d1p. c. 在阴道涂片中存在精子)随机排列并分成处理组和对照组。从第5天至第7天(d5-d7p. c.) 每天对动物皮下或口腔给药各自0.15;0.5;1.5或5mg/kg的测试化合物或1.0ml/kg的赋形剂(苯甲酸苯甲酯/蓖麻油:1+4[v/v])。

[0276] 在第9天(d9p. c.)进行尸体解剖。作为孕酮受体拮抗效应的参数,检查子宫中是否存在着床位点。此处,在第9天(d9p. c.)完全没有着床位点,以及存在病理的、出血性的或其他不正常的着床位点,被评估为流产。测试结果显示于表3中。测试化合物在所有剂量下显示出完全的效应。

[0277] 表2:对大鼠的结果(早孕的终止)

[0278]

测试化合物	每日剂量 [mg/kg] p.o.	流产率 [%]
赋形剂		0
实施例 11 (11β,17β)-11-{4-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基]苯基}-17-羟基-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	0.5	100
	1.5	100
	5.0	100
实施例 12 (11β,17β)-17-羟基-11-{4-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]苯基}-17-(五氟乙基)雌甾-4,9-二烯-3-酮	0.5	100
	1.5	100
	5.0	100

[0279] p. o. :经口服

Title: Progesterone Receptor Antagonists

Abstract:

The invention relates to 17-hydroxy-17-pentafluoroethyl-estra-4,9(10)-dien-11-aryl derivatives of formula (I) exhibiting progesterone-antagonistic effects and to methods for the production thereof, to the use thereof for the treatment and/or prevention of diseases and to the use thereof for producing medicaments for the treatment and/or prevention of diseases, in particular uterine fibroids (myomas, uterine leiomyomas), endometriosis, menorrhagia, meningiomas, hormone-dependent mammary carcinomas and menopause-associated troubles or for fertility control and emergency contraception.