



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-48199

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "Proceso para la producción de 4-C17a-sustituido-3-Oxoestra-4,9-dien-11B-il) benzaldehido-(1E o 1Z)-oximas".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C-07J 41/00 AGIK51/00, ASIP25/28

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTÁ, D. C. 6 de junio de 2003

QF.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 048199 00

INDUSTRIA Y COMERCIO
RADIACION: 03048199 00000000
FECHA: 03/05/02 09:00:00
IPRANTE: 1 011 011-0110001 375 0000 011 00000000
DEPENDENCIA: CUCY DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**
Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76-Of. 308**

Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **SCHUBERT, Gerd**

Dirección: **Käthe-Kollwitz-Strasse 13**

Nacionalidad o Domicilio **07743 Jena, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/DE01/04218**

Fecha **Noviembre 9 de 2001**

Publicación Internacional No. **WO 02/38582 A2**

Fecha **Mayo 16 de 2002**

⑥ Título (54)

"PROCESO PARA LA PRODUCCION DE 4-(17α-SUSTITUIDO-3-OXOESTRA-4,9-DIEN-11β-IL)BENZALDEHIDO-(1E o 1Z)-OXIMAS".

⑦

Clasificación Internacional (51) **C07J 41/00**

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Noviembre 10, 2000

(31) Número de Solicitud

100 56 676.6

⑨

Comprobante de pago No. **37,354**

Fecha **Mayo 27 de 2002**

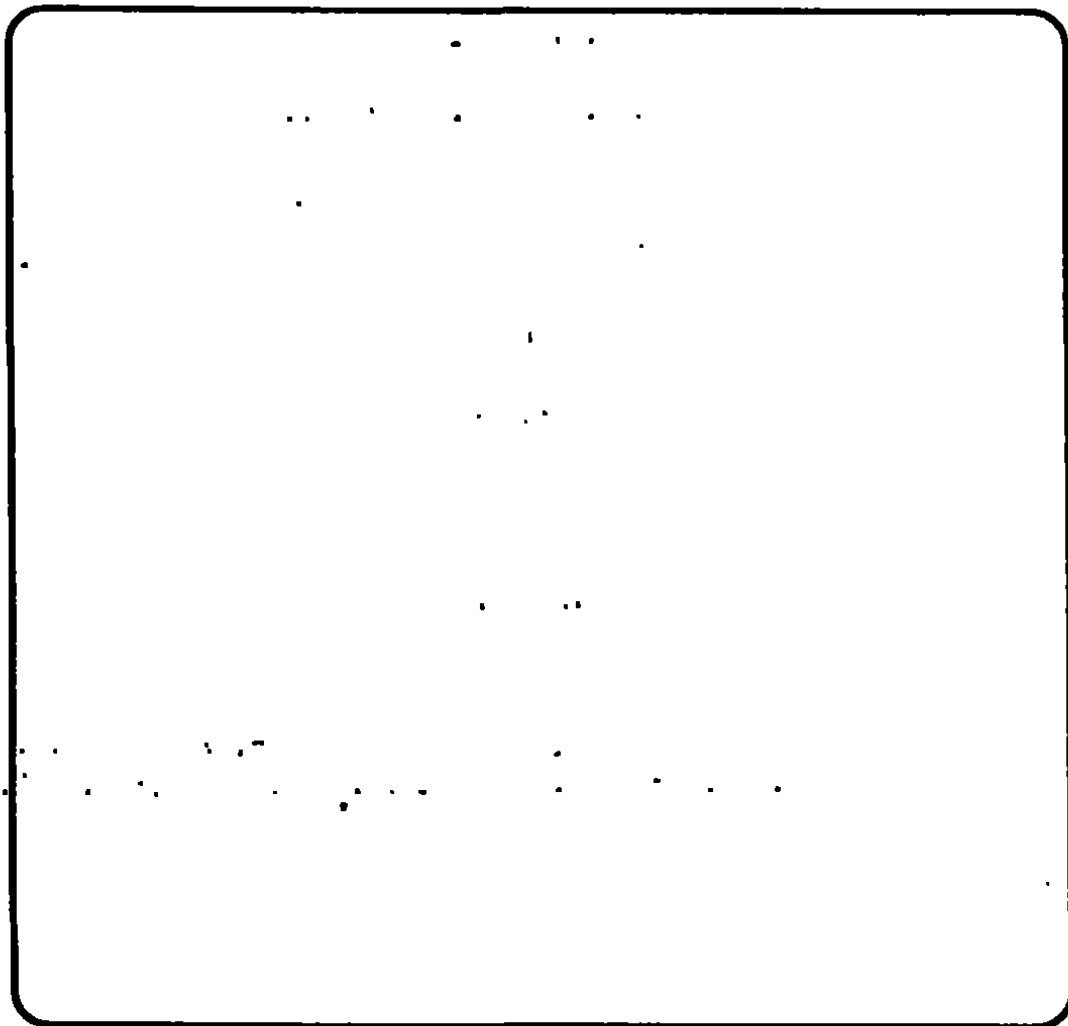
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

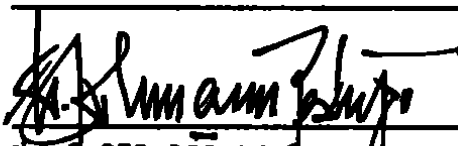
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Protocolizado bajo el No. 605.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Documento en el cual consta el traspaso de Jenapharm GmbH & Co. KG a Schering AG.**

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 
C.C. 2.878.023 B/t. T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
RING, Sven	Ziegenhainer Oberweg 3	07749 Jena, Austria
ERHART, Bern	Privatstrasse 03	07768 Kahla, Alemania

3

NIT : 800176089-2

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724165	27/05/2003	1,983,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS NIL PESOS

Ref. 54608

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38582 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 41/00, 1/00, 21/00, 71/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: JENAPHARM GMBH & CO. KG; Attn. CRAMER, Ilva-Maria, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE01/04218 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SK, SL, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 9. November 2001 (09.11.2001) (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 56 676.6 10. November 2000 (10.11.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUBERT, Gerd [DE/DE]; Kühne-Kollwitz-Strasse 13, 07743 Jena (DE). RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). ERHART, Bernd [DE/DE]; Privatstrasse 03, 07768 Kahla (DE).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 4-(17SG(A) SUBSTITUTED 3-OXOSTRA-4,9-DIEN-11SG(B)-YL)BENZALDEHYD-(1E OR 1Z)-OXIMES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-(17 α -SUBSTITUIERTEN-3-OXOSTRA-4,9-DIEN-11 β -YL)BENZALDEHYD-(1E ODER 1Z)-OXIMEN

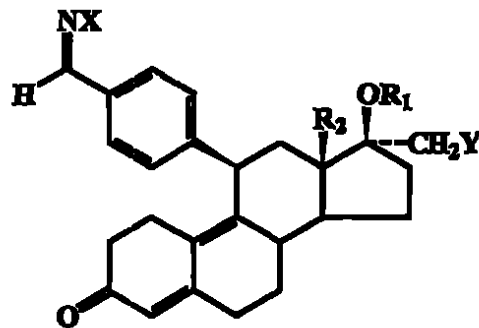
(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of 4-(17 α substituted 3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyde-(1E or 1Z)-oximes of general formula (I), where R₁ = H, C₁₋₆ alkyl or a C_nH_{2n+1} group; R₂ = C₁₋₄ alkyl, X = H- or Z-OH; and Y = O-C₁₋₄ alkyl, S-C₁₋₄ alkyl or O-CH₂C_nH_{2n+1}, where n = 1, 2 or 3, which produces the target compounds of formula (I) with high yield and selectivity.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyde-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I) bereitgestellt, worin R₁ ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₄-Alkylrest oder einen C_nH_{2n+1}-Rest bedeutet, R₂ einen C₁₋₄-Alkylrest bedeutet, X eine H- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet und Y eine OC₁₋₄-Alkylgruppe, SC₁₋₄-Alkylgruppe oder OCH₂C_nH_{2n+1}-Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist, das die Zielverbindungen der Formel (I) mit hoher Ausbeute und Selektivität liefert.

WO 02/38582 A2

Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I)



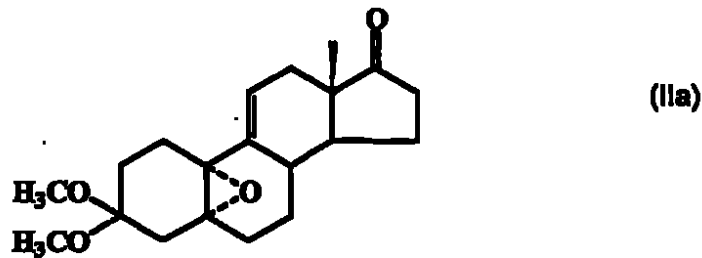
(I) bereitgestellt,

worin R_1 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-8} -Alkylrest oder einen C_nF_{2n+1} -Rest bedeutet, R_2 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeutet, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet und Y eine OC_{1-8} -Alkylgruppe, SC_{1-8} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist.

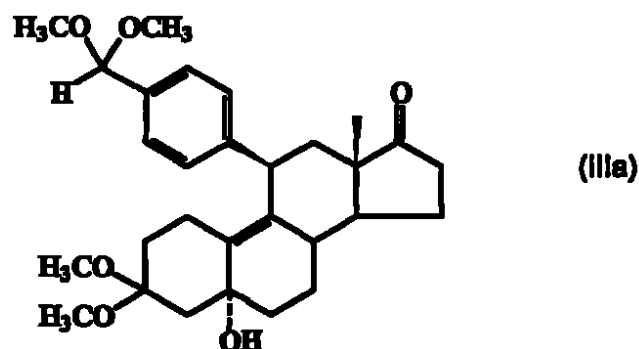
4-(17 α -substituierte-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oxime sind bereits bekannt. Substanzen dieser Art sind in der Patentschrift DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1) beschrieben. Die Verbindungen sind wegen der günstigen antigestagenen und geringen antigluccorticoiden Wirkung von allgemeinem Interesse für die Behandlung einer Reihe von hormonabhängigen Erkrankungen der Frau wie beispielsweise der Endometriose.

Das bisherige Verfahren zu ihrer Herstellung geht von einem am C-3 als Ketal,

vorzugsweise dem als Dimethylketal geschützten 5 α ,10 α -Epoxy- Δ^9 (11)-en-17-on (IIa)

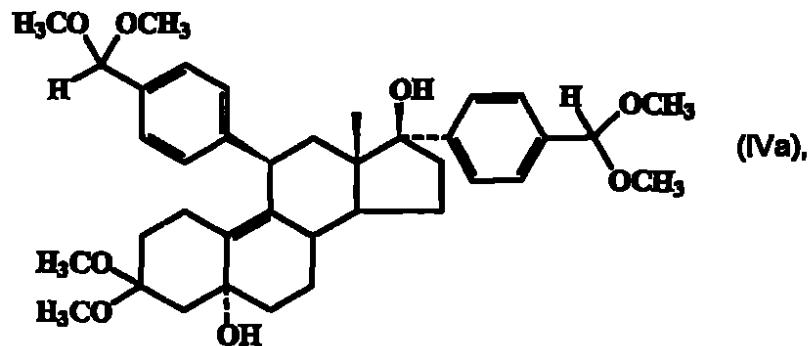


aus und erlaubt somit sowohl selektiv eine Vielzahl von verschiedenen 11 β -Aryl-substituierten Steroiden als auch von unterschiedlichen 17 α -substituierten Verbindungen herzustellen. In einem ersten Schritt wird das 5 α ,10 α -Epoxid der Formel (IIa) durch eine durch Cu(I)-Salze katalysierte Grignard-Reaktion mit einem 4-Brombenzaldehydketal, vorzugsweise dem 4-Brombenzaldehyddimethylketal, zu 11 β -Aryl-substituierten 5 α -Hydroxysteroiden der Formel (IIIa)



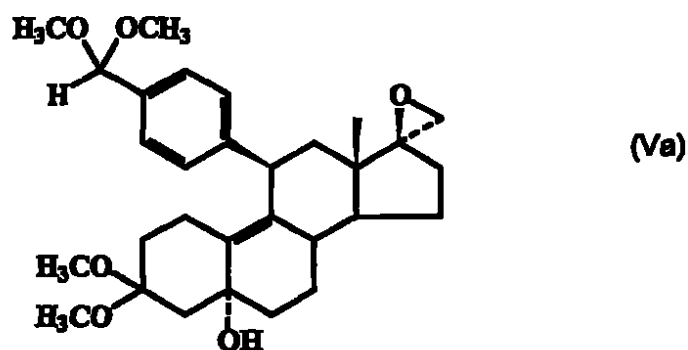
geöffnet. Die Ausbeuten des Verfahrens sind dabei nicht optimal, da auch ein Teil (3 bis 10 %) der 17-Oxogruppe angegriffen wird.

Es entstehen 11 β ,17 α -Bisaryl-substituierte Steroide der Formel (IVa)

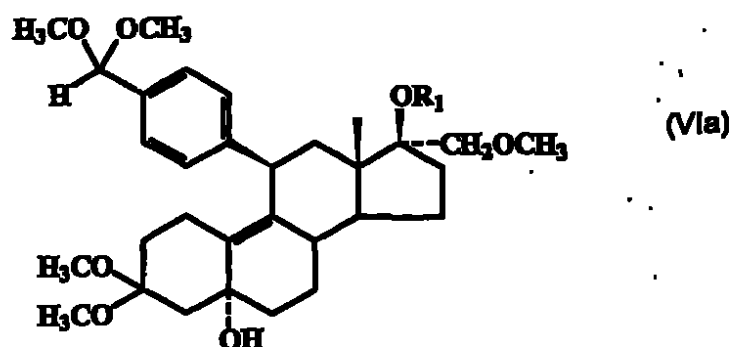


die sich nur aufwendig durch Chromatographie von den gewünschten 11 β -Monoaryl-substituierten Verbindungen der Formel (IIIa) abtrennen lassen.

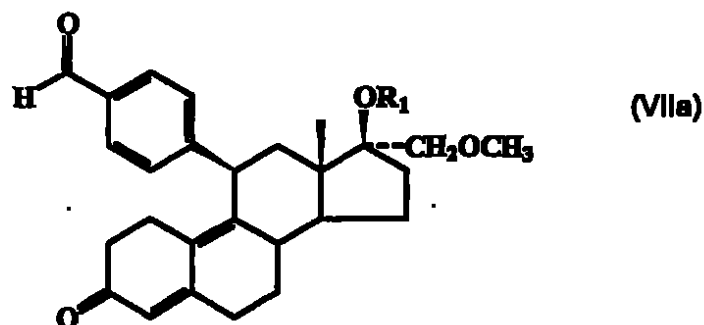
Das Gemisch der Verbindungen der Formel (IIIa) und (IVa) kann nach COREY und CHAYKOWSKY (J. Amer. chem. Soc. 84, 3782 [1962]) hauptsächlich in das Spiroepoxid der Formel (Va)



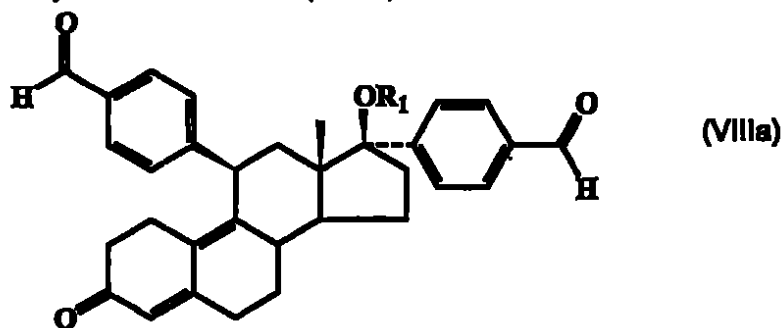
überführt werden, das durch Alkalmethylat zur 17 α -Methoxyverbindung der Formel (Via)



- geöffnet wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom ist und die entweder direkt oder nach Umsetzung der 17β -Hydroxyl mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen wie Kalium-tert.-butanolat in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran (THF) oder Toluol in die 17β -Ether der Formel (VIIa), worin R_1 einen C_{1-8} -Alkylrest ist, durch saure Hydrolyse in die Benzaldehyde der Formel (VIIIa)



- überführt wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-8} -Alkylrest ist. Die bei der Grignard-Reaktion als Nebenprodukte entstehenden $11\beta,17\beta$ -Bisarylaterole der Formel (IVa) werden unter den genannten Bedingungen ständig mitgeführt und letztlich zu den $11\beta,17\alpha$ -Bisaldehyden der Formel (VIIIa)



- hydrolysiert, worin R_1 die vorstehend genannte Bedeutung hat. Diese Bisaldehyde der Formel (VIIIa) unterscheiden sich im Kristallisationsverhalten und in ihren chromatographischen Eigenschaften nur sehr geringfügig von den Monoaldehyden der Formel (VIIa) und sind nur schwer weitgehend quantitativ abzutrennen. Diese Nebenprodukte stören bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist deshalb ein effektiveres und technisch einfacheres Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I) zur Verfügung zu stellen, das den Angriff des Grignard-Verbindung am C-17 verhindert und dadurch mit höherer Ausbeute und Reinheit zu Verbindungen der Formel (I) führt.

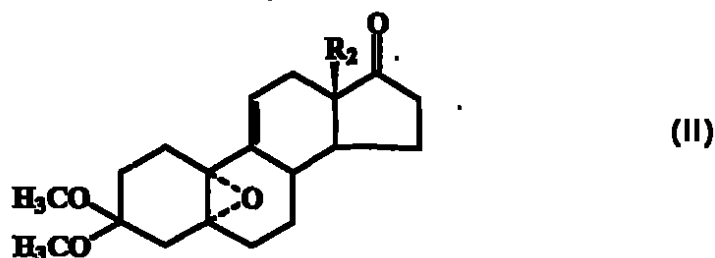
Diese Aufgabe wird gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1 gelöst.

- 10 Dadurch, daß die 17-Oxogruppe vor der Grignardierung in die gewünschte 17 α -substituierte Verbindung überführt wird, wird die Bildung des Nebenprodukts der Formel (VIIIa) verhindert, wodurch die Zielverbindungen mit höherer Ausbeute und Reinheit erhalten werden. So kann beispielsweise ausgehend von der Verbindung (II) nach dem
- 15 Verfahren gemäß DE 43 32 283 A1 der Aldehyd (VIIb) in ca. 5,6 % Ausbeute und entsprechend das Oxim (Ic) in ca. 3,8 % Ausbeute hergestellt werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich der Aldehyd (VIIb) nunmehr in ca. 25 % Ausbeute bzw. das Oxim (Ic) in ca. 17 % Ausbeute aus dem Olefin (IX) herstellen, ohne daß
- 20 spezielle chromatographische Bedingungen für die Reinigung angewendet werden müssen.

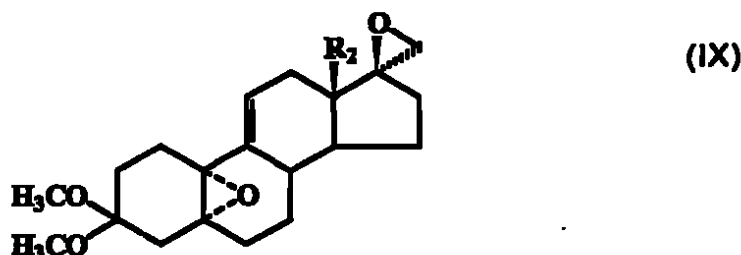
Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben. Wegen weiterer Vorteile der Erfindung wird auf die folgende Beschreibung und die Ausführungsbeispiele

25 verwiesen.

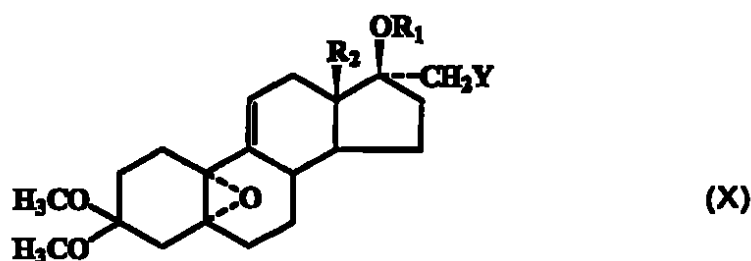
Erfindungsgemäß werden die 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-one der Formel (II)



In der R_2 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeutet, mit einem aktiven Methylenreagens, hergestellt beispielsweise aus Trimethylsulfoniumiodid und einer starken Base, wie Kalium-tert.-butanolat oder Kaliumhydroxid, in Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF) oder Toluol, in das 5 α ,10 α -Epoxy-17(S)-Spiroepoxid der Formel (IX)

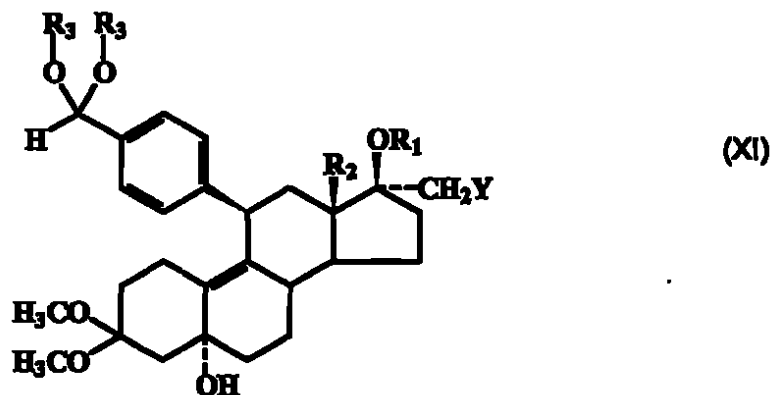


umgewandelt, wobei R_2 die vorstehend genannte Bedeutung besitzt, das nach regio- und stereoselektiver Spaltung der 17-Spiroepoxygruppe durch Alkali- oder Erdaalkalkoholat, vorzugsweise durch Natriummethanolat, durch Alkylmercaptane in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder Kalium-tert.-butanolat, alternativ direkt mit Alkalimercaptiden oder mit Perfluoralkylalkoholen in Gegenwart von Alkali, vorzugsweise Kalium-tert.-butanolat, in Lösungsmitteln, wie Methanol, DMF oder DMSO, zu den 17 α -substituierten Verbindungen der Formel (X)

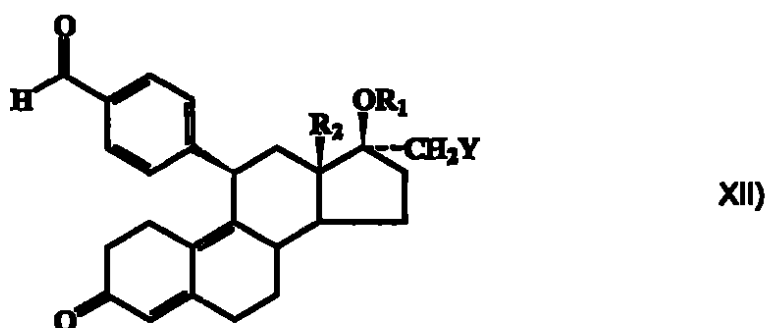


geöffnet wird, wobei Y eine OC_{1-6} -Alkylgruppe, SC_{1-6} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist und R_1 ein Wasserstoffatom ist und R_2 die oben genannte Bedeutung besitzt, die

wahlweise durch Umsetzung der 17 β -Hydroxylgruppe mit Halogenalkylverbindungen oder Halogenalkylfluoriden (Halogen = Cl, Br oder I) in Gegenwart von starken Basen wie Kallumhydroxid, Alkoholaten, wie Kallum-tert.-butanolat, Silberfluoriden, Alkalimetallen und Naphthalin oder Biphenyl in inerten Lösungsmitteln, wie Ethern, THF oder Toluol, in die 17 β -Ether oder 17 β -Fluoralkylether der Formel (X) umgewandelt werden, worin R₁ ein C₁₋₆-Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1}-Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, und R₂ und Y die oben genannte Bedeutung haben. Die Verbindungen der Formel (X) werden mit 4-Brombenzaldehydketalen, wie dem 4-Brombenzaldehyd-1,1-ethylenketal oder dem 4-Brombenzaldehyd-1,1-dimethylenketal, Magnesium und Cu(I)Cl bei Temperaturen zwischen -35 °C und Raumtemperatur zu den entsprechenden 3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-11 β -benzaldehydketalen der Formel (XI)

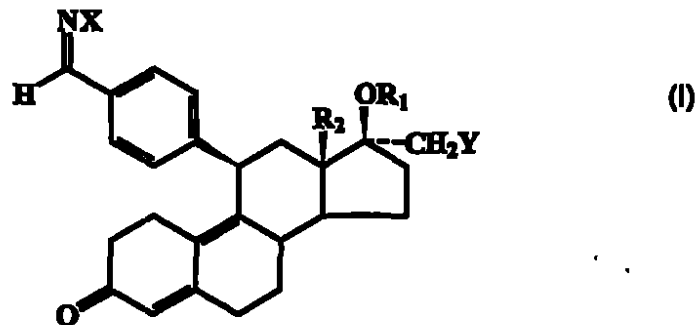


umgesetzt, worin R₃ für einen Methylrest oder eine Ethylidengruppe steht und R₁, R₂ und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die durch saure Hydrolyse der Schutzgruppen, beispielsweise mit verdünnter Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Aceton, in die 11 β -Benzaldehyd-Derivate der Formel (XII) überführt werden,



worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und die Aldehydfunktion selektiv durch Hydroxylammoniumsalze, vorzugsweise Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Basen, vorzugsweise Pyridin oder Triethylamin, bei Raumtemperatur in ein

5 Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I)



umgewandelt wird, worin X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet, R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die umkristallisiert oder durch Chromatographie getrennt, gereinigt und als Einzelkomponenten isoliert werden.

10

Unter "Alkylrest" wird in der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest verstanden. Als C_{1-4} - bzw. C_{1-6} -Alkylreste seien beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder tert. Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder 2,3-Dimethylbutylgruppe genannt. Unter C_nF_{2n+1} -Rest wird ein verzweigter oder geradkettiger Fluoralkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei Beispiele eine Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Heptafluor-n-propyl- oder Heptafluor-iso-propylgruppe sind.

20

Bevorzugt bedeuten R_1 und R_2 einen C_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe.

Y bedeutet bevorzugt einen OC_{1-3} -Alkyl- oder SC_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-,

25 Methylthio- oder Ethylthio- oder Trifluorethoxygruppe. Die

Verbindungen der Formel (I), in denen R_1 ein C_nF_{2n+1} -Rest ist und/oder Y eine $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe ist, sind neu.

Am stärksten bevorzugt sind im Rahmen von Verbindungen der Formel (I) die folgenden Verbindungen:

- 5 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
10 yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
15 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
20 yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim und
25 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim.

Die Verbindungen werden gut am Gestagenrezeptor gebunden, zeigen im Tierexperiment eine starke antigestagene Aktivität, besitzen eine
30 partielle gestagene Aktivität und weisen nur eine geringe glucocorticoide Rezeptorbindung auf (DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1)).

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Beschreibung der Erfindung.

Beispiel 1

- 5 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ia)

Stufe a

- 25 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on (IIa) werden in 200 ml DMSO gelöst und mit 34 g Trimethylsulfoniumjodid versetzt. Anschließend gibt man 24 g festes Kallium-tert.-butanolat hinzu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, gießt in eiskalte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung ein, extrahiert mit Essigester, wäscht neutral, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält 27 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiroepoxid (IXa) als klebrigen Schaum, der direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Stufe b

- 27 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiroepoxid (IXa) werden in 100 ml Methanol gelöst, unter Argon werden 100 ml 3N Natriummethylat-Lösung zugesetzt und die Mischung wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es wird abgekühlt, die Hälfte des Methanols wird abdestilliert und der Rest in Essigester aufgenommen, die Lösung wird mit Wasser versetzt und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 29,5 g 3,3-Dimethoxy-17 α -(methoxymethyl)-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) als einen klebrigen Schaum, der direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Stufe c

- 30 10 g 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) in 50 ml abs. THF werden bei -35°C zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 2,7 g Magnesium, 25 g 4-

- Brombenzaldehydethylenketal in 130 ml THF und 0,65 g Kupfer(I)chlorid, zugetropft. Man läßt nach 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, zersetzt mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert die Lösung mit tert.-Butylmethylether. Die
- 5 organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 16 g eines Rohproduktes aus dem durch Chromatographie an Kieselgel das 4-(3,3-Dimethoxy-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -methoxymethyl-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIa) isoliert wird.
- 10 Schmp. 111 bis 116 °C. $\alpha_D = -5^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 7,36 (d, 2H, J=8,1, H3'), 7,24 (d, 2H, J=8,1, H2'), 5,76 (s, 1H, PhCH), 4,67 (s, 1H, OH), 4,27 (d, 1H, J= 8,1, H-11 α), 4,02-4,14 (m, 4H, Etylenketal), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (s, 3H, OCH₃), 3,17 (d, 1H, J=9,0, CH₂O), 2,55 (s, 1H, OH), 0,46 (s, 3H, H-18).
- 15 **Stufe d**
- 45 g 4-(3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α -hydroxy-estr-9-en-11 β -yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIa) werden in 100 ml tert.-Butylmethylether gelöst, mit 1,2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 15 ml
- 20 Bicarbonat-Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Zugabe von tert.-Butylmethylether fällt der 4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)]benzaldehyd (VIIa) als Rohprodukt aus, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt
- 25 und aus Essigester umkristallisiert wird.
- Schmp. 235 bis 240° C. $\alpha_D = +209^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, -CHO), 7,80 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,38 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,80 (s, 1H, H-4), 4,45 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,57 (d, 1H, J = 9,2, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).
- 30 **Stufe e**
- 33g 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIa) werden unter Argonschutz in 250 ml Pyridin

gelöst und mit 5,8 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Nach 2 Stunden wird in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (40 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 20 g 4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ia) [Schmp. 135 bis 145°C (EtOH/Wasser). $\alpha_D = +236^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,00 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, HC=N), 7,45 (d, 2H, J = 8,2, H-3'), 7,17 (d, 2H, J = 8,2, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,1, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 0,48 (s, 3H, H-18)] und 1,5 g 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim (Ib) [Schmp. 135 bis 146°C (Aceton). $\alpha_D = +192^\circ$. ¹H-NMR: 8,56 (s, 1H, NOH), 7,86 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,57 (d, 1H, J = 9,1, CH₂O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,23 (d, 1H, J = 9,1, CH₂O), 0,54 (s, 3H, H-18).

Beispiel 2

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

Stufe a

29,5 g des in Beispiel 1, Stufe b hergestellten 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ols (Xa) werden unter Argon in 650 ml Toluol gelöst, mit 110 g Kallum-tert.-butanolat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Man tropft 70 ml Methyljodid in 30 ml Toluol innerhalb von 2 Stunden zu. Danach wird mit Wasser verdünnt, die Phasen werden getrennt, die organische Phase neutral gewaschen getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 30 g 3,3,17 β -Trimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxy-methylether (Xb) als gelbes Harz, das mit Hexan behandelt wird.

17

Schmp. 114 bis 118°C (Hexan). $\alpha_D = +7^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 6,00 (m, 1H, H-11), 3,57 (d, 1H, J = 10,3, CH₂O), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (d, 1H, J = 10,3, CH₂O), 3,28 (s, 3H, OCH₃), 3,19 (s, 3H, OCH₃), 3,13 (s, 3H, OCH₃), 0,88 (s, 1H, H-18).

5 Stufe b

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 24 g 4-Brombenzaldehydethylenketal und 2,0 g Magnesium in 140 ml THF, werden bei -35 °C 500 mg Kupfer(I)chlorid zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei dieser Temperatur und tropft eine Lösung von 10 g 3,3,17β-Trimethoxy-5α,10α-epoxy-estr-9(11)-en-17α-methoxymethylether (Xb) in 40 ml THF zu. Anschließend läßt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, zersetzt den Ansatz mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die Lösung mit Essigester und wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und engt die Lösung im Vakuum ein. Das Rohprodukt, 4-(3,3-Dimethoxy-5α-hydroxy-17β-methoxy-17α-methoxymethyl-estr-9-en-11β-yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIb), (15 g) wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe c

15 g Rohprodukt 4-(3,3-Dimethoxy-5α-hydroxy-17β-methoxy-17α-methoxymethyl-estr-9-en-11β-yl)benzaldehyd-1,1-ethylenketal (XIb) werden in 120 ml Aceton gelöst und mit 1,3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 1 Stunde wird neutralisiert und mit Wasser verdünnt. Dabei fällt der 4-[17β-Methoxy-17α-methoxymethyl]-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd (VIIb) aus, der abgesaugt und in Aceton umkristallisiert wird.

Schmp. 245 bis 250 °C (Aceton). $\alpha_D = +193^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,79 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,44 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,56 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,8, -CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).

Stufe d

Zu einer Lösung von 10 g 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIb) in 100 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur 1,75 g Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben und
5 die Mischung wird 2 Stunden gerührt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet mit Calciumchlorid und chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel. Man isoliert 7g 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ic) [Schmp. 196 bis 198 °C (EtOH/H₂O). $\alpha_D = +220^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,38 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,41 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18)] und 300 mg 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-
10 4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyde-1Z-oxim (Id) [Schmp. 120 bis 138 °C (Aceton/n-Hexan). $\alpha_D = +217^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,38 (s, 1H, NOH), 7,88 (d, 2H, J = 8,9, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J = 8,9, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,39 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,26
15 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Beispiel 3**4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ie)****25 Stufe a**

4,16 g des in Beispiel 1, Stufe b hergestellten 3,3-Dimethoxy-17 α -methoxymethyl-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17 β -ols (Xa) werden portionsweise mit insgesamt 15,6 g Kalium-tert.-butanolat und 76 ml Iodethan in 405 ml Toluol bei 35 °C innerhalb von 14 h umgesetzt. Zur
30 Aufarbeitung wird auf Raumtemperatur gekühlt und Wasser zugesetzt, wobei sich Salze lösen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase mit Toluol nachextrahiert. Die Lösung wird gewaschen,

getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,2 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 β -ethoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethylether (Xc) als Rohprodukt, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

Stufe b

- 5 Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 5 g 4-Brombenzaldehydethylenketal und 0,45 g Magnesium in 60 ml THF, wird bei -35 °C 0,1 g Kupfer(I)chlorid zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei dieser Temperatur und tropft eine Lösung von 2,5 g 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 β -ethoxy-estr-9(11)-en-17 α -methoxymethylether (Xc) in 15 ml THF zu. Anschließend läßt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen, zersetzt den Ansatz mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung und isoliert nach üblicher Aufarbeitung das 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1,1-ethylenketal (Xlc) 10 (4,5 g), das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wird

Stufe c

- 4,5 g 4-[3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 β -ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-1,1-ethylenketal (Xlc) werden in 60 ml Aceton gelöst. Man fügt 1,6 g p-Toluolsulfonsäure zu und gleßt nach 1 20 Stunde in Eiswasser ein. Der dabei ausfallende 4-[17 β -Ethoxy-17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIc) wird abgesaugt, getrocknet und aus Aceton/Hexan und erneut aus tert.-Butylmethylether umkristallisiert.

- Schmp. 164 bis 167 °C. $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, 25 CHO), 7,80 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,43 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (m, 2H, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 1,10 (t, 3H, Ethyl), 0,51 (s, 3H, H-18).

Stufe d

- 30 1,7 g 4-[17 β -Ethoxy(17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIc) werden in 25 ml Pyridin mit 250 mg

Hydroxylaminhydrochlorid 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach gleißt man in 100 ml Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet mit Calciumchlorid. Das Rohprodukt (1,7 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 890 mg 4-[17β-Ethoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-oxim (1e).

Schmp. 184 bis 187 °C (Aceton/Hexan). $\alpha_D = +214^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, CH=N), 7,58 (s, 1H, OH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,36 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 1,11 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Beispiel 4

4-[17β-Hydroxy-17α-(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-oxim (1f)

Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufen 1b 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b Natriumethylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird. Die Verbindung (1f) wird als farbloser Schaum isoliert. $\alpha_D = +226^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,71 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,2, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,2, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,1, H-11), 3,58 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,55 (m, 2H, CH₂H₅), 3,25 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 2,17 (s, 1H, OH), 1,25 (t, 3H, CH₂H₅), 0,52 (s, 3H, H-18).

Beispiel 5

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

Die Herstellung der Verbindung (1g) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe b, wobei Natriumethylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird, und gemäß Beispiel 2, Stufen 2a, 2b, 2c und 2d.

Schmp. 90 bis 95 °C tert.-Butylmethylether). $\alpha_D = +177^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,24 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 7,3,

H-11), 3,63 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,55 (m, 2H, C₂H₅), 3,44 (d, 1H, J = 10,8, CH₂O), 3,26, 3,22 (2s, je 3H, OCH₃), 1,27 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18).

5

Beispiel 6**4-[17 β -Hydroxy-17 α -(Isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ih)**

Die Herstellung der Verbindung (Ih) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufen 1b, 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b Natriumisopropylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird.

Schmp. 192 bis 196 °C (Zersetzung; Diethylether). $\alpha_D = +186^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,08 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 6,6, H-11), 3,6 (m, CH₂), 3,59 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,23 (d, 1H, J = 9,3, CH₂O), 3,02 (s, 1H, OH), 1,21 (m, 6H, 2xCH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

15

Beispiel 7**4-[17 β -Methoxy-17 α -(Isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (II)**

20

Die Herstellung der Verbindung (II) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe b mit Natriumethylat anstelle von Natriummethylat und gemäß Beispiel 2, Stufen 2a, 2b, 2c und 2d.

Schmp. 143°C (Zersetzung; Aceton/Hexan). $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,0 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J = 10,5, CH₂O), 3,59 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3,43 (d, 1H, J = 10,2, CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 1,22 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18).

25

30

22

Beispiel 8**4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (lj)**

Die Herstellung der Verbindung (lj) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe 1b, 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b Natriumthioethylat anstelle von Natriummethylat verwendet wird.

Schmp. 132 bis 137°C. $\alpha_D = +165^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,93 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 2,95 (d, 1H, J = 13,2, CH₂S), 2,90 (s, 3H, OH), 2,71 (d, 1H, J = 12,9, CH₂S), 2,6 (m, 2H, SCH₂-), 1,29 (t, 3H, SCH₂CH₃), 0,56 (s, 3H, H-18).

Beispiel 9**4-{17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl}benzaldehyd-1E-oxim (lk)**

Die Herstellung der Verbindung (lk) erfolgt gemäß Beispiel 1, Stufe 1b, 1c, 1d und 1e, wobei in Stufe 1b 1,1,1-Trifluorethanol und Kalium-tert.-butanolat anstelle von Natriummethylat verwendet wird.

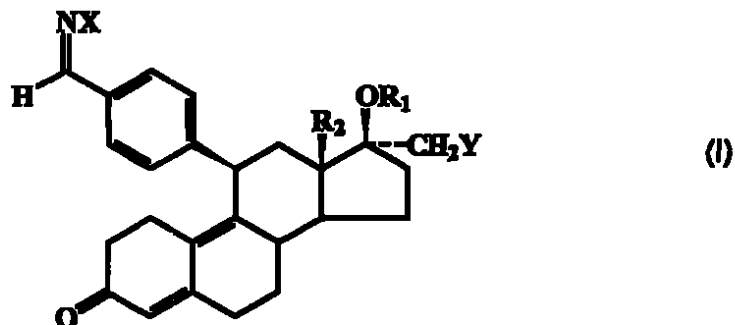
Schmp. 132 bis 136°C (Diethylether). $\alpha_D = +182^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,95 (m, 2H, OCH₂CF₃), 3,92 (d, 1H, J = 8,7, CH₂O), 3,82 (d, 1H, J = 9,0, CH₂O), 0,55 (s, 3H, H-18).

25

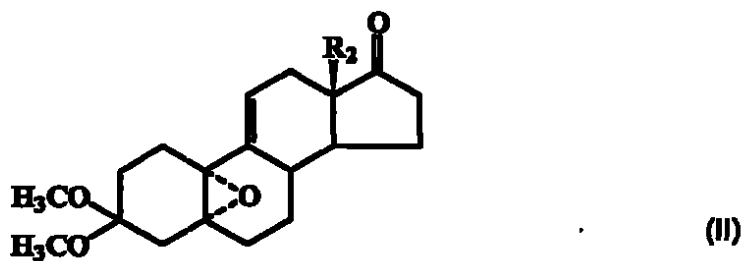
30

Patentansprüche

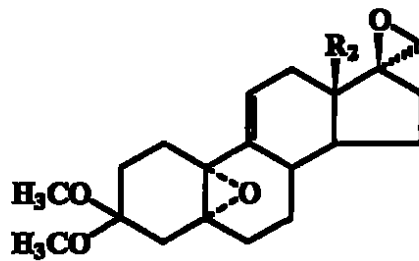
1. Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -substituierten-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I),



worin R_1 ein Wasserstoffatom, einen C_{1-8} -Alkylrest oder einen C_nF_{2n+1} -Rest bedeutet, R_2 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeutet, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet und Y eine OC_{1-8} -Alkylgruppe, SC_{1-8} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist, dadurch gekennzeichnet, daß ein 3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en-17-on der Formel (II)

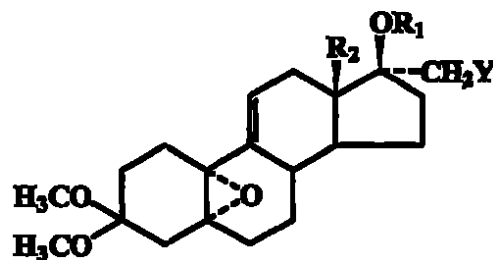


In der R_2 die vorstehend gegebene Bedeutung hat, mit einem aktiven Methylenreagens in einem inerten Lösungsmittel in ein 5 α ,10 α -Epoxy-17(S)-spiroepoxid der Formel (IX)



(IX),

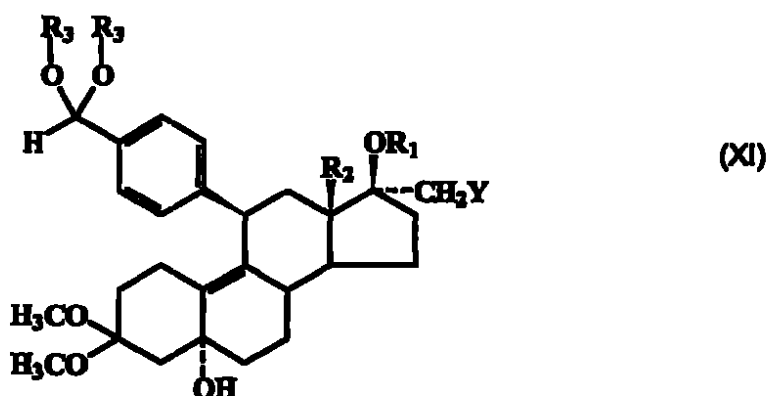
In der R_2 die vorstehend gegebene Bedeutung hat, umgewandelt wird, das nach regio- und stereoselektiver Spaltung der 17-Spiroepoxygruppe durch Alkali- oder Erdalkalialkoholat, durch Alkylmercaptane in Gegenwart von Alkalihydroxiden oder Kaliumtert.-butanolat, durch direkte Spaltung mit Alkylmercaptiden oder mit Perfluoralkylalkoholen in Gegenwart von Alkali in einem inerten Lösungsmittel zu einer 17α -substituierten Verbindung der Formel (X),



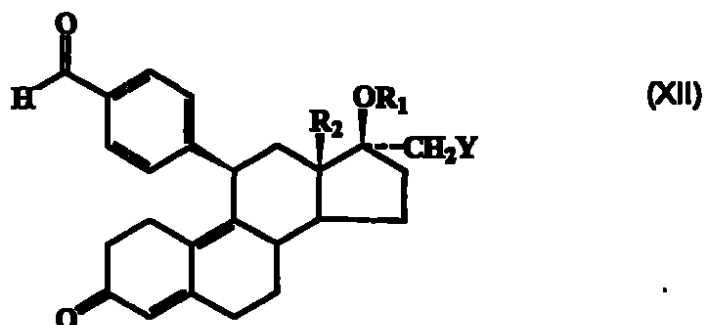
(X)

geöffnet wird, in der R_1 ein Wasserstoffatom darstellt, Y eine OC_{1-6} -Alkylgruppe, SC_{1-6} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe bedeutet, wobei n 1, 2 oder 3 ist und R_2 die vorstehend gegebene Bedeutung hat, die gegebenenfalls durch Umsetzung der 17β -Hydroxylgruppe mit Alkylhalogeniden oder Halogenalkylfluoriden in Gegenwart von starken Basen in einem inerten Lösungsmittel in den 17β -Ether oder 17β -Fluoralkylether der Formel (X)

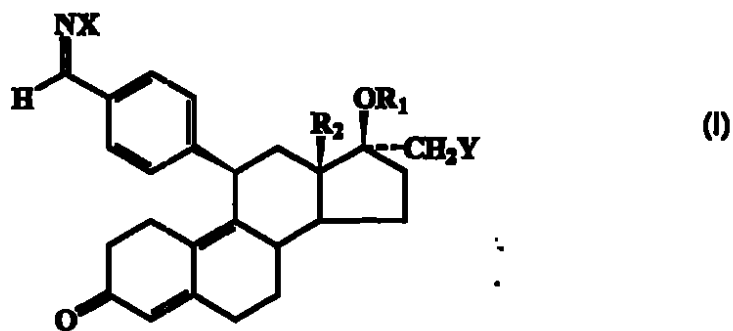
umgewandelt wird, worin R_1 ein C_{1-6} -Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, und R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die mit einem 4-Brombenzaldehydketal, Magnesium und $Cu(I)Cl$ bei Temperaturen zwischen $-35^\circ C$ und Raumtemperatur zu dem entsprechenden 3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 α -CH₂Y-11 β -benzaldehydketal der Formel (XI)



umgesetzt wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom, ein C_{1-6} Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und R_3 für einen Methylrest oder eine Ethylidengruppe steht, die durch saure Hydrolyse der Schutzgruppen in ein 11 β -Benzaldehyd-Derivat der Formel (XII) überführt wird,



worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und die Aldehydfunktion selektiv durch Hydroxylammoniumsalze in ein Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I),



umgewandelt wird, worin X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es
5 den zusätzlichen Verfahrensschritt umfaßt, das Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I) durch Umkristallisation oder durch Chromatographie in die Einzelkomponenten zu trennen.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder Trifluormethylgruppe bedeutet.
- 15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder Trifluormethylgruppe bedeutet.
- 20 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Y einen OC₁₋₃-Alkyl- oder SC₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe, oder Trifluormethoxygruppe bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen
- 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 5 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
- 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
- 10 4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 15 4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
- 20 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim und
- 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim hergestellt werden.

25

30

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización mundial de propiedad intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 10 de mayo de 2002**
 (10.05.2002)
 (10) **Número de publicación internacional: WO 02/38582 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: C07J 41/00**
 C07B 59/00, A61 K 51/00, A61P 25/28
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/DE01/04218**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 9 de noviembre de 2001**
 (09.11.2001)
 (25) **Idioma de la presentación: Alemán**
 (26) **Idioma de la publicación: Alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad: 100 56 676.6 10 de noviembre de 2000**
 (10.11.2000) DE
 (71) **Solicitante: (para todos los países designados excepto EEUU):**
JENAPHARM GmbH & Co. KG [DE/DE], Otto-Schott-Strasse 15, 07745
Jena (DE).
 (72) **Inventor y**
 (75) **Inventores en la solicitud (para EEUU solamente): SCHUBERT, Gerd**
[DE/DE]; Käthe-Kollwitz-Strasse 13, 07743 Jena (DE), RING, Sven [DE/DE];
Ziegenhalner Oberweg 3, 07749 Jena (DE). ERHART, Bernd [DE/DE];
Privatstrasse 03, 07768 Kahla (DE).
 (74) **Representante conjunto: JENAPHARM GMBH & CO. KG; At.: CRAMER,**
Eva-Maria, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE)..
 (81) **Estados designados(nacionales): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA,**
CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK,
LR, LS, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SK, SL, TT, UA,
US, UZ, VN, YU, ZA.
 (84) **Estados designados(regionales): Patentes ARIPO GH, GM, KE, LS, MW,**
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patentes euroasiáticas (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), Patentes europeas (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patentes OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- sin informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente al recibir dicho informe.

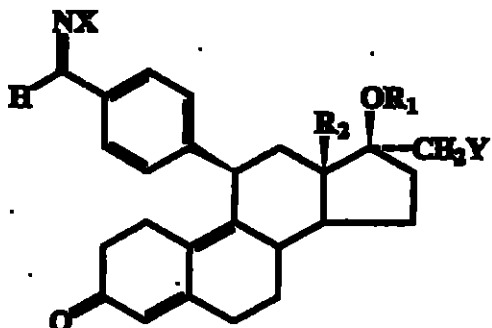
Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

- (54) **Título: Proceso para la producción de 4-(17 α -Sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas**

(57) Resumen: Un método para la producción de 4-(17 α -sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas de fórmula general (I), donde R₁= H, alquilo C₁₋₆ o un grupo C_nF_{2n+1}; R₂= alquilo C₁₋₄, X= E- o Z-OH; e Y= O-alquilo C₁₋₆, S- alquilo C₁₋₆ o O-CH₂C_nF_{2n+1} donde n= 1, 2 o 3, que produce los compuestos buscados de la fórmula (I) con valores elevados de rendimiento y selectividad.

Proceso para la producción de 4-(17 α -Sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas

Un proceso para la producción de 4-(17 α -sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas de fórmula general (I)

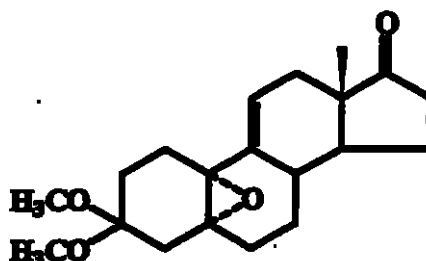


(I)

en donde R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₆ o un radical C_nF_{2n+1}, R₂ significa un radical alquilo C₁₋₄, X significa un grupo OH en posición E o Z, e Y significa un grupo alquilo OC₁₋₆, un grupo alquilo SC₁₋₆ o un grupo OCH₂C_nF_{2n+1}, en donde n es 1, 2 o 3.

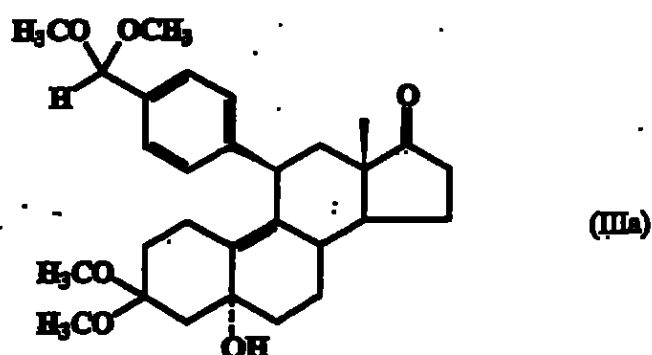
Las 4-(17 α -sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas ya son conocidas. Las sustancias de este tipo se describen en la Patente DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1). A causa de la ventajosa acción antigestagénica y una ligera acción antiglucocorticoideal, los compuestos son de interés general para el tratamiento de una cantidad de enfermedades dependientes de las hormonas en la mujer, tal como, por ejemplo, la endometriosis.

El proceso existente para su producción preferentemente utiliza como material de partida 5 α , 10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17-ona (IIa) que se protege como un dimetil cetal en un C-3 como cetal,



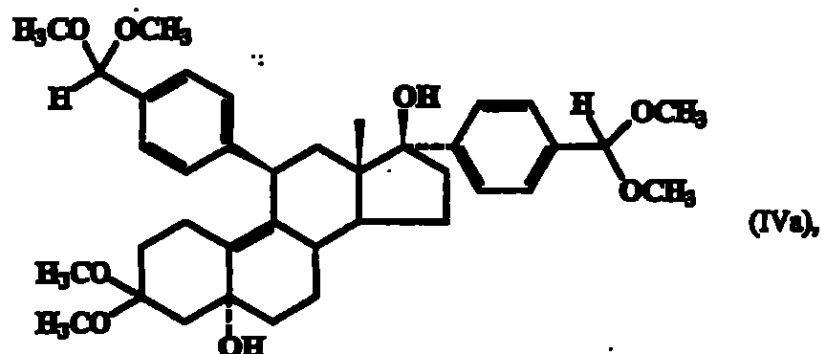
(IIa)

y por lo tanto permite la producción selectiva tanto de una cantidad de diversos esteroides 11 β -aril-sustituido como de otros compuestos 17 α -sustituídos diferentes. En un primer paso, el 5 α , 10 α -epóxido de la fórmula (IIa) se abre por una reacción de Grignard con un cetal de 4-bromobenzaldehído catalizado por sal de Cu(I), preferentemente el dimetilcetal de 4-bromobenzaldehído, para dar 11 β -aril-sustituido-5 α -hidroxi-esteroides de la fórmula (IIIa)



En este caso, los rendimientos de los procesos no son óptimos ya que también se ataca una porción (3 al 10%) del grupo 17-oxo.

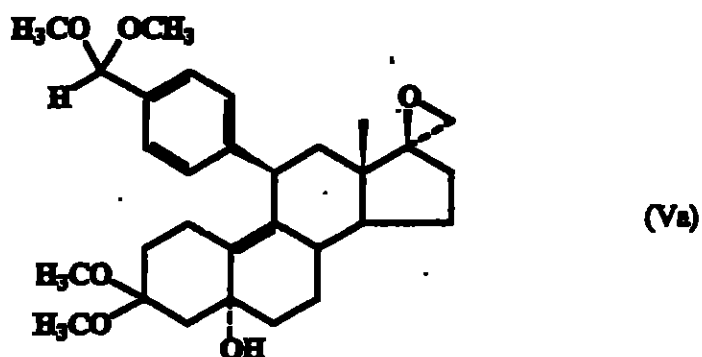
Se producen esteroides 11β,17α-bisaryl-sustituídos de la fórmula (IVa)



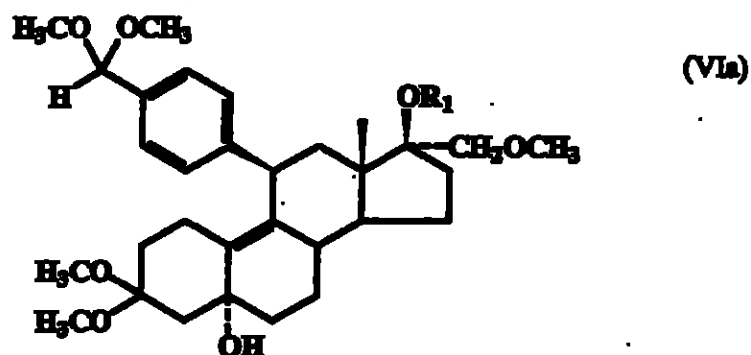
que son muy difíciles de separar por cromatografía de los compuestos 11β-monoaryl-sustituídos deseados de la fórmula (IIIa).

Según COREY y CHAYKOWSKY (J. Amer. Chem. Soc. 84,3782 [1962]), la mezcla de los compuestos de las fórmulas (IIIa)

y (IVa) puede convertirse principalmente al espiroepóxido de la fórmula (Va)

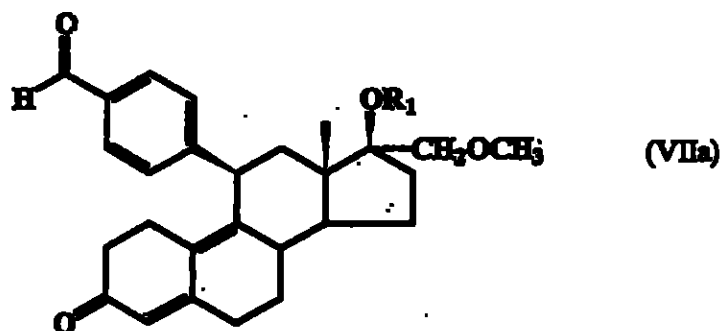


que se abre con metilato alcalino para dar un compuesto 17 α -metoxi de la fórmula (VIa)

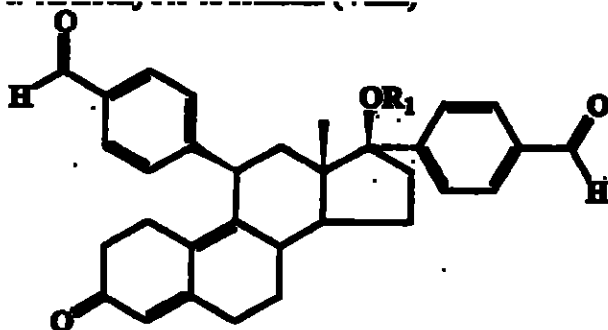


en donde R₁ es un átomo de hidrógeno y que se convierte o bien inmediatamente o bien después de la reacción de 17 β -hidroxilo con haluros de alquilo en presencia de bases tal como ter-butanolato de potasio en solventes inertes, tal como tetrahidrofurano (THF) o tolueno, un los 17 β -éteres de

la fórmula (VIa), en donde R_1 es un radical alquilo C_{1-6} , por hidrólisis ácida en los benzaldehídos de la fórmula (VIIa)



en donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} . Los 11 β ,17 β -bisaril-esteroides de la fórmula (IVa) que se producen en la reacción de Grignard como subproductos se entremezclan constantemente bajo las condiciones mencionadas anteriormente y finalmente se hidrolizan para dar los 11 β -17 α -bisaldehídos de la fórmula (VIIIa)



(VIIIa)

en donde R_1 tiene el significado indicado anteriormente. Estos bisaldehídos de la fórmula (VIIIa) difieren en el comportamiento de cristalización y en sus propiedades cromatográficas sólo muy sutilmente de los monoaldehídos de la fórmula (VIIa) y son difíciles de separar en forma substancialmente cuantitativa. Estos subproductos suponen un problema en la producción de los compuestos de la fórmula (I) según la invención.

El objeto de esta invención es por consiguiente hacer disponible un proceso más eficaz y técnicamente más simple para la producción de 4(17 α -sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas de fórmula general (I) que previene el ataque del compuesto de Grignard sobre el C-17 y por lo tanto produce los compuestos de la fórmula (I) con mayor rendimiento y pureza.

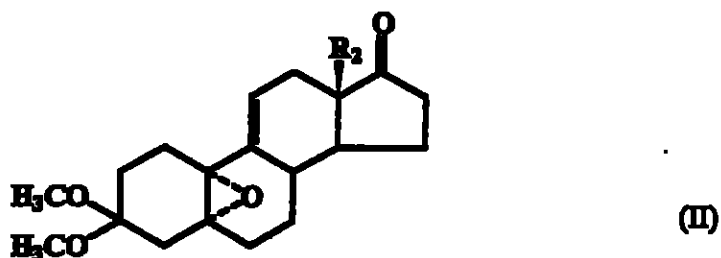
Este objeto se alcanza de acuerdo con los procesos de la cláusula 1.

Dado que el grupo 17-oxo es convertido en el compuesto 17 α -sustituido deseado antes de la reacción de Grignard, se evita la formación del subproducto de la fórmula (VIIIa), por lo cual los compuestos buscados se obtienen con mayor rendimiento y pureza. Por lo tanto, por ejemplo, utilizando el compuesto (II) como material de partida según los procesos de DE 43 32 283 A1, se puede producir aldehído (VIIf) con un rendimiento de aproximadamente 5,6%, y de

igual forma se puede producir oxima (Ic) con un rendimiento de aproximadamente 3,8%. Mediante los procesos de la invención, el aldehído (VIIb) puede producirse ahora con un rendimiento de aproximadamente 25%, o la oxima (Ic) se puede producir con un rendimiento de aproximadamente 17% a partir de la olefina (IX), sin necesidad de condiciones cromatográficas especiales para la purificación.

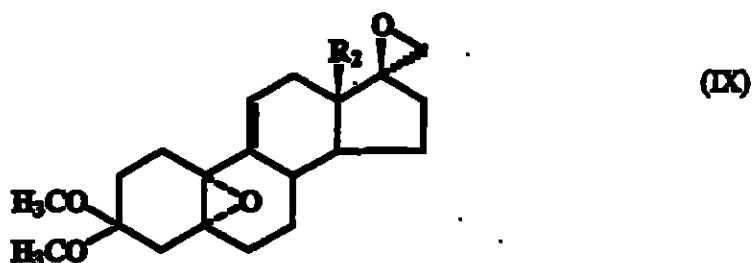
Las realizaciones preferidas de la presente invención se indican en las reivindicaciones secundarias. Respecto de las ventajas adicionales de la presente invención, se hace referencia a la siguientes descripción y realizaciones.

Según la invención, las 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17-onas de la fórmula (II)

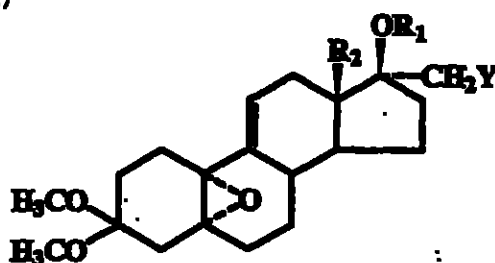


donde R_2 significa un radical alquilo C_{1-4} , son convertidas mediante un reactivo de metileno activo, producido a partir de, por ejemplo, yoduro de trimetilsulfonio, y una base fuerte, tal como ter-butanolato de potasio o hidróxido de potasio, en solventes, tal como

dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o tolueno, en el 5 α ,10 α -epoxi-17(S)-espiroepóxido de la fórmula IX

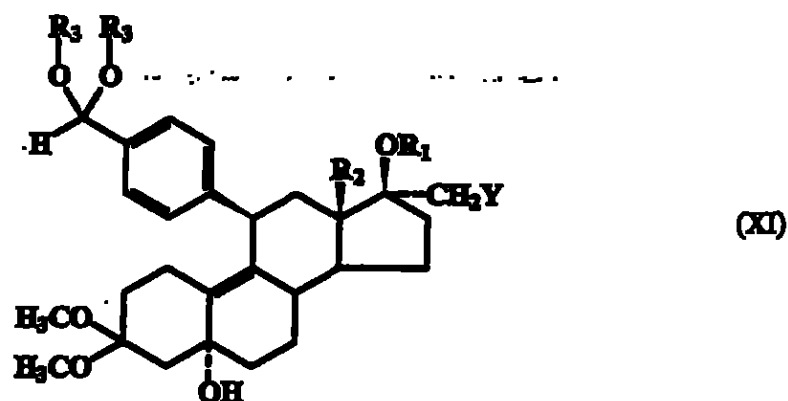


donde R_2 tiene el significado indicado precedentemente, el cual, luego de la separación regio- y estereoselectiva del grupo 17-espiroepoxi mediante alcoholato alcalino o alcalino-térreo, preferentemente mediante metanolato de sodio, mediante alquilmercaptanos en presencia de hidróxidos alcalinos o ter-butanolato de potasio, o, como alternativa en forma directa con mercapturos alcalinos o con alcoholes perfluoroalquílicos en presencia de álcalis, preferentemente ter-butanolato de potasio, en solventes, tales como metanol, DMF o DMSO, se abre para dar los compuestos 17 α -sustituídos de la fórmula (X)

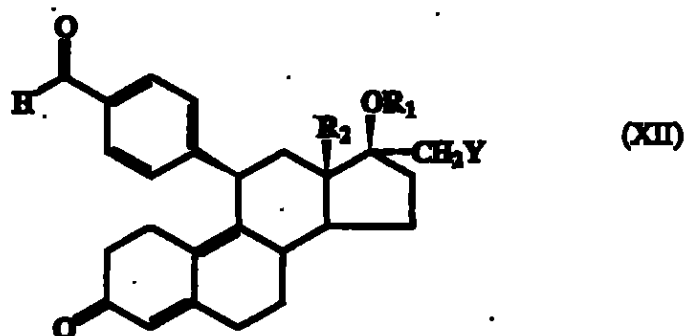


donde R_2 significa un grupo alquilo OC_{1-6} , un grupo alquilo SC_{1-6} o un grupo $OCH_2C_nF_{2n+1}$, donde n es 1, 2 ó 3, y R_2

es un átomo de hidrógeno, y R_2 tiene el significado mencionado precedentemente, que se convierten de la manera deseada mediante la reacción del grupo 17β -hidroxilo con compuestos de haloalquilo o fluoruros de haloalquilo (halógeno= Cl, Br o I) en presencia de bases fuertes tales como hidróxido de potasio, alcoholatos, tales como terbutanolato de potasio, fluoruros de plata, metales alcalinos y naftaleno o bifenilo en solventes inertes, tales como éteres, THF o tolueno, en los 17β -éteres o 17β -fluoroalquiléteres de la fórmula (X), donde R_1 es un radical alquilo C_{1-6} o un radical C_nF_{2n+1} , donde n es 1, 2 ó 3, y R_2 e Y tienen los significados mencionados precedentemente. Los compuestos de la fórmula (X) se hacen reaccionar con cetal de 4-bromobenzaldehídos, tales como el 4-bromobenzaldehído-1,1-etilen-cetal o el 4-bromobenzaldehído-1,1-dimetil-cetal, magnesio y $Cu(I)Cl$ a temperaturas de entre $-35\text{ }^{\circ}C$ y temperatura ambiente para formar los 3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-11 β -benzalaldehído-cetales correspondientes de la fórmula (XI)

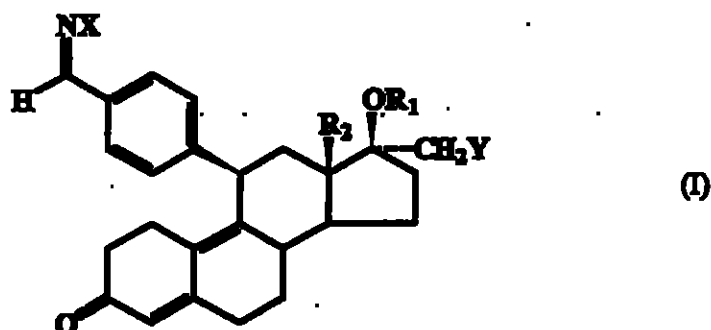


donde R_3 tiene el significado de un radical metilo o un grupo etilideno, y R_1 , R_2 e Y tienen los significados mencionados precedentemente, los que son convertidos por hidrólisis ácida de los grupos protectores, por ejemplo con ácido acético diluido o ácido p-toluensulfónico en acetona, en los derivados 11 β -benzaldehído de la fórmula (XII),



donde R_1 , R_2 e Y tienen los significados mencionados precedentemente, y la función aldehído es convertida selectivamente mediante sales de hidroxilamonio, preferentemente clorhidrato de hidroxilamina en presencia de bases, preferentemente piridina o trietilamina, a

temperatura ambiente en una mezcla de las E/Z-benzaldoximas de fórmula general (I)



donde X significa un grupo OH en posición E o Z, y R₁, R₂ e Y tienen los significados mencionados precedentemente, que son recristalizados o separados por cromatografía, purificados y aislados como componentes individuales.

En la presente invención, "radical alquilo" se define como un radical alquilo de cadena lineal o ramificada. Como radicales alquilo C₁₋₄ o C₁₋₆, por ejemplo, se puede mencionar un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo o ter-butilo, n-pentilo, i-pentilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo o 2,3-dimetilbutilo. Un radical C_nF_{2n+1}, se define como un radical fluoroalquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, con lo cual los ejemplos son un grupo trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoro-n-propilo o heptafluoro-isopropilo.

R_1 y R_2 preferentemente significan un radical alquilo C_{1-3} , especialmente preferentemente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo.

Y preferentemente significa un radical alquilo OC_{1-3} o un radical alquilo SC_{1-3} , especialmente preferentemente un grupo metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio o etiltio, o un grupo trifluoroetoxi. Los compuestos de la fórmula (I); donde R_1 es un radical C_nF_{2n+1} y/o Y es un grupo $OCH_2C_nF_{2n+1}$, son novedosos.

Los más preferidos dentro del conjunto de los compuestos de la fórmula (I) son los siguientes:

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1Z-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1Z-oxima,

4-[17 β -Etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-luego-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(etiltilometil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima y

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(1,1,1-trifluoroetoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima.

Los compuestos están bien unidos al receptor gestágeno, muestran una fuerte actividad antigestágena en el animal de experimentación, presentan una actividad gestágena parcial y exhiben sólo una ligera unión con el receptor glucocorticoide (DE 4332283 Al (EP 0 648 778 B 1)).

Los siguientes ejemplos se utilizan para una descripción más detallada de la presente invención.

Ejemplo 1

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima (Ia)

Paso a

Se disuelven 25g de 3,3-dimetoxi-5 α , 10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17-ona (IIa) en 200ml de DMSO y se mezcla con 34g de ioduro de trimetilsulfonio. Luego, se agregan 24g de terbutanolato de potasio sólido, y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se vuelca sobre solución acuosa helada

de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo; se lava hasta neutralidad, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. Se obtienen 27g de 3,3-dimetoxi-5 α , 10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17(S)-espiroepóxido (IXa) como una espuma pegajosa que se utiliza directamente en el paso siguiente.

Paso b

Se disuelven 27g de 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17(S)-espiroepóxido (IXa) en 100ml de metanol, se agregan 100ml de solución de metilato de sodio 3N bajo argón, y la mezcla se refluja durante 2 horas. Se enfría, se elimina por destilación la mitad del metanol, y el remanente se recoge en acetato de etilo, la solución se mezcla con agua, y se separan las fases. La fase orgánica se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. Se obtienen 29,5g de 3,3-dimetoxi-17 α -(metoximetil)-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) como una espuma pegajosa, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

Paso c

Se agregan por goteo 10g de 3,3-dimetoxi-17 α -metoximetil-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) en 50ml de THF absoluto a -35°C a una solución de Grignard, producida a partir de 2,7g de magnesio, 25g de 4-bromobenzaldehído-etilen-cetal en 130ml de THF y 0,65g de

cloruro de cobre (I). Se deja calentar hasta la temperatura ambiente, luego de 2 horas se descompone con solución acuosa de cloruro de amonio, y la solución se extrae con ter-butilmetiléter. La fase orgánica se lava hasta neutralidad; se seca y se concentra por evaporación al vacío. Se obtienen 16g de un producto crudo, a partir del cual se aísla 4(3,3-dimetoxi-5 α , 17 β -dihidroxi-17 α -metoximetil-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído-1,1-etilen-cetal (Ma) por cromatografía sobre gel de sílice.

Punto de fusión 111 a 116°C. $\alpha_D = -5^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 7,36 (d, 2H, J=8,1, H3'), 7,24 (d; 2H, J=8,1, H2'), 5,76 (s, 1H, PhCH), 4,67 (s, 1H, OH), 4,27 (d, 1H, J= 8,1, H-11 α), 4,02-4,14 (m, 4H, etilen-cetal), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (s, 3H, OCH₃), 3,17 (d, 1H, J=9,0, CH₂O), 2,55 (s, 1H, OH), 0,46 (s, 3H, H-18).

Paso d

Se disuelven 45g de 4-(3,3-dimetoxi-17 α -metoximetil-5 α -hidroxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído-1,1-etilen-cetal (XIa) en 100ml de ter-butilmetiléter, se mezcla con 1,2g de ácido p-toluensulfónico y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de agregar 15ml de solución de bicarbonato, se extrae con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava hasta neutralidad, se seca y se concentra por evaporación al vacío. Luego de agregar ter-butilmetiléter, precipita 4-[17 β -hidroxi-(17 α -

45
45

(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (VIIa) como un producto crudo, que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y se recristaliza de acetato de etilo.

Punto de fusión 235 a 240°C. $\alpha_D = +209^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, -CHO), 7,80 (d, 2H, J= 8,1, H-3'), 7,38 (d, 2H, J= 8,1, H-2'), 5,80 (s, 1H, H-4), 4,45 (d, 1H, J= 7,5, H=-11), 3,57 (d, 1H, J= 9,2, CH₂O), 3,42 (d 1H, J= 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).

Paso e

Se disuelven 33g de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído (VIIa) bajo atmósfera de argón en 250ml de piridina y se mezcla con 5,8g de clorhidrato de hidroxilamina. Luego de 2 horas, se agita en agua helada, el precipitado se elimina por succión, se lava y se seca. El producto crudo (40g) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 20g de 4-[17 β -hidroxi-(17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima (Ia) [punto de fusión 135 a 145°C (EtOH/agua), $\alpha_D = +236^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,00 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, HC=N), 7,45 (d, 2H, J= 8,2, H-3'), 7,17 (d, 2H, J= 8,2, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J= 7,1, H-11), 3,58 (d, 1H, J= 9,0, CH₂O), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (d, 1H, J= 9,0, CH₂O), 0,48 (s, 3H, H-18)] y 1,5g de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(metoximetil)-

3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído-12-oxima (Ib)
[punto de fusión 135 a 146°C (acetona), $\alpha_D = +192^\circ$. ^1H -NMR: 8,56 (s, 1H, NOH), 7,86 (d, 2H, J= 8,4, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J= 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J= 7,2, H-11), 3,57 (d, 1H, J= 9,1, CH₂O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,23 (d, 1H, J= 9,1, CH₂O), 0,54 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 2

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído-12-oxima (1c)

Paso a

Se disuelven 29,5g de 3,3-dimetoxi-17 α -metoximetil-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) que se producen en el Ejemplo 1, Paso b, bajo argón en 650ml de tolueno, se mezcla con 110g de ter-butanolato de potasio y se agita a temperatura ambiente. Se agregan por goteo 70ml de yoduro de metilo en 30ml de tolueno a lo largo de 2 horas. Luego, se diluye con agua, se separan las fases, la fase orgánica se lava hasta neutralidad, se seca, y se concentra por evaporación al vacío. Se obtienen 30g de 3,3,17 β -trimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17 α -metoxi-metiléter (Xb) como una resina color amarillo que se trata con hexano.

Punto de fusión 114 a 118°C (hexano). $\alpha_D = +7^\circ$ (CHCl₃). ^1H -NMR: 6,00 (m, 1H, H-11), 3,57 (d, 1H, J= 10,3, CH₂O), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 3,30 (d, 1H, J= 10,3, CH₂O), 3,28 (s,

3H, OCH₃), 3,19 (s, 3H, OCH₃), 3,13 (s, 3H, OCH₃), 0,88 (s, 1H, H-18).

Paso b

Se agregan 500mg de cloruro de cobre (I) a -35° a una solución de Grignard, producida a partir de 24g de 4-bromobenzaldehído-etilen-cetal y 2,0g de magnesio en 140ml de THF. Se agita durante 20 minutos a esta temperatura, y se agrega una solución de 10g de 3,3,17β-trimetoxi-5α,10α-epoxi-estr-9(11)-en-17α-metoximetiléter (Xb) en 40ml de THF por goteo. Luego, la solución de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se descompone con solución acuosa de cloruro de amonio, la solución se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con agua; se seca con sulfato de sodio, y la solución se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo, 4-(3,3-dimetoxi-5α-hidroxi-17β-metoxi-17α-metoximetil-estr-9-en-11β-il)benzalaldehído-1,1-etilen-cetal (XIb), (15g), se utiliza directamente en el paso siguiente.

Paso c

Se disuelven 15g de el producto crudo 4-(3,3-dimetoxi-5α-hidroxi-17β-metoxi-17α-metoximetil-estr-9-en-11β-il)benzalaldehído-1,1-etilen-cetal (XIb) en 120ml de acetona y se mezcla con 1,3g de ácido p-toluensulfónico. Después de 1 hora, se neutraliza y se diluye con agua. En este caso, precipita 4-[17β-metoxi-17α-metoximetil)-3-oxoestra-4,9-

dien-11 β -11]benzaldehído (VIIf), que se elimina por succión y se recrystaliza en acetona.

Punto de fusión 245 a 250°C (acetona). $\alpha_D = +193^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,79 (d, 2H, J= 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J= 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,44 (d, 1H, J= 7,5, H-11), 3,56 (d, 1H, J= 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J= 10,8, -CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18).

Paso d

Se agregan 1,75g de clorhidrato de hidroxilamina a una solución de 10g de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído (VIIf) en 100ml de piridina a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 2 horas. Se vuelca sobre agua helada, el precipitado se elimina por succión, se seca con cloruro de calcio, y el producto crudo se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 7g de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído-1E-oxima (Ic) [punto de fusión 196 a 198°C (EtOH/H₂O), $\alpha_D = +220^\circ$ (CHCl₃): ¹H-NMR: 8,38 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,47 (d, 2H, J= 8,1, H-3'), 7,20 (d, 2H, J= 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J= 7,3, H-11), 3,58 (d 1H, J= 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,41 (d, 1H, J= 10,8, CH₂O), 3,25 (s, -3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18)] y 300mg de 4-[17 β -metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído-1Z-

oxima (Id). punto de fusión 120 a 138°C (acetona/n-hexano), $\alpha_D = +217^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: - 9,38 (s, 1H, NOH), 7,88 (d, 2H, J= 8,9, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J= 8,9, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,39 (d, 1H, J= 7,3, H-11), 3,58 (d, 1H, J =10,5, CH₂O), 3,42 (d, 1H, J =10,5, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 3

4-[17 β -Etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima (Ie)

Paso a

Se hacen reaccionar en porciones 4,16g del 3,3-dimetoxi-17 α -metoximetil-5 α , 10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17 β -ol (Xa) que se produce en el Ejemplo 1, Paso b, con un total de 15,6g de ter-butanolato de potasio y 76ml de iodoetano en 405ml de tolueno a 35 °C a lo largo de 14 horas. Para continuar, se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua, en la cual se disuelven las sales. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae nuevamente con tolueno. La solución se lava, se seca y se concentra por evaporación. Se obtienen 4,2g de 3,3 -dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-17 β -etoxi-estr-9(11)-en-17 α -metoximetiléter (Xc) como un producto crudo, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

Paso b

Se agregan 0,1g de cloruro de cobre (I) a -35°C a una solución de Grignard, producida a partir de 5g de 4-

bromobenzaldehído-etilen-cetal y 0,45g de magnesio en 60ml de THF. Se agita durante 30 minutos a esta temperatura, y se agrega por goteo una solución de 2,5g de 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-17 β -etoxi-estr-9(11)-en-17 α -metoximetiléter (Xc) en 15ml de THF. Luego, la solución de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se descompone con solución acuosa de cloruro de amonio, y luego del tratamiento usual se aísla 4-[3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17 β -etoxi-17 α -(metoximetil)-estr-9-en-11 β -il]benzalaldehído-1,1-etilen-cetal (XIc) (4,5g), que se utiliza directamente en el paso siguiente.

Paso c

Se disuelven 4,5g de 4-[3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17 β -etoxi-17 α -(metoximetil)-estr-9-en-11 β -il]benzalaldehído-1,1-etilen-cetal (XIc) en 60ml de acetona. Se agregan 1,6g de ácido p-toluensulfónico, y se vuelca sobre agua helada después de 1 hora. El 4-[17 β -etoxi-17 α -metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzalaldehído (VIIC) que precipita en este caso se elimina por succión, se seca y se recristaliza de acetona/hexano y nuevamente de ter-butilmetiléter.

Punto de fusión 164 a 167°C. $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃), ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,80 (d, 2H; J= 8,1; H-3'), 7,37 (d; 2H, J= 8,1; H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,43 (d; 1H, J= 7,5, H-11),

3,58 (d, 1H, J= 10,8, CH₂O), 3,41 (m, 2H, -CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 1,10 (t, 3H, Etilo), 0,51 (s, 3H, H-18).

Paso d

Se agitan 1,7g de 4-[17β-etoxi(17α-metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído (VIIC) en 25ml de piridina con 250mg de clorhidrato de hidroxilamina durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego, se vuelca sobre 100ml de agua helada, el precipitado se elimina por succión, se lava hasta neutralidad con agua y se seca con cloruro de calcio. El producto crudo (1,7g) se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 890mg de 4-[17β-etoxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1E-oxima (Ie).

Punto de fusión 184 a 187°C (acetona/hexano). α_D+214° (CHCl₃). ¹H-NMR: 9,10 (s, 1H, CH=N), 7,58 (s, 1H, OH), 7,49 (d, 2H, J= 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J= 8,4, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J= 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J= 10,8, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,36 (d, 1H, J= 10,8, CH₂O), 1,11 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 4

4-[17β-Hidroxi-17α-(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído-1E-oxima (If)

La producción se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, Pasos 1b, 1c, 1d y 1e, excepto que en el Paso 1b, se utiliza etilato de sodio en lugar de metilato de

sodio. El compuesto (If) se aísla como una espuma incolora.

$\alpha_D = +226^\circ$ (CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,71 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, $J = 8,2$, H-3'), 7,19 (d, 2H, $J = 8,2$, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, $J = 7,1$, H-11), 3,58 (d, 1H, $J = 9,3$, CH_2O), 3,55 (m, 2H, CH_2H_5), 3,25 (d, 1H, $J = 9,3$, CH_2O), 2,17 (s, 1H, OH), 1,25 (t, 3H, CH_2H_5), 0,52 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 5

4-[17 β -Metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído-1E-oxima (Ig)

La producción del compuesto (Ig) se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso b, excepto que se utiliza etilato de sodio en lugar de metilato de sodio, y de acuerdo con el Ejemplo 2, Pasos 2a, 2b, 2c y 2d.

Punto de fusión 90 a 95°C (ter-butilmetiléter). $\alpha_D = +177^\circ$ (CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, $J = 8,1$, H-3'), 7,24 (d, 2H, $J = 8,1$, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, $J = 7,3$, H-11), 3,63 (d, 1H, $J = 10,8$, CH_2O), 3,55 (m, 2H, C_2H_5), 3,44 (d, 1H, $J = 10,8$, CH_2O), 3,26, 3,22 (2s; y cada OCH_3), 1,27 (t, 3H, C_2H_5), 0,54 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 6

4-[17 β -Hidroxí-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -11]benzaldehído-1E-oxima (Ih)

La producción del compuesto (Ih) se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1 Pasos 1b, 1c, 1d y 1e, excepto que en el Paso 1b, se utiliza isopropilato de sodio en lugar de metilato de sodio.

Punto de fusión 192 a 196°C (descomposición; dietiléter). $\alpha_D = +186^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,08 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J= 8,1, H-3'), 7,19 (d, 2H J= 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J= 6,6, H-11), 3,6 (m, CH₂), 3,59 (d, 1H, J= 9,3, CH₂O), 3,23 (d, 1H, J= 9,3, CH₂O), 3,02 (s, 1H, OH), 1,21 (m, 6H, 2xCH₃), 0,52 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 7

4-[17β-Metoxi-17α-(isopropiloximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]bensaldehído-1H-oxima (Ii)

La producción del compuesto (Ii) se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso b, con etilato de sodio en lugar de metilato de sodio y de acuerdo con el Ejemplo 2, Pasos 2a, 2b, 2c y 2d.

Punto de fusión 143°C (descomposición; acetona/hexano). $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N) 8,0-(s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J= 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J= 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J= 6,9, H-11), 3,62 (d, 1H, J= 10,5, CH₂O), 3,59 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3,43, (d, 1H, J= 10,2, CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 1,22 (t, 3H, C₂H₅), 0,54 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 8

4-[17 β -Hidroxí-17 α -(etiltiotetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima (Ij)

La producción del compuesto (Ij) se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, Pasos 1b, 1c, 1d y 1e, excepto que en el Paso 1b, se utiliza tioetilato de sodio en lugar de metilato de sodio.

Punto de fusión 132 a 137°C. $\alpha_D = +165^\circ$ (CHCl₃). ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,93 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J= 8,4, H-3'), 7,19 (d, 2H, J= 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, J= 7,2, H-11), 2,95 (d, 1H, J= 13,2, CH₂S), 2,90 (s, 3H, OH), 2,71 (d, 1H, J= 12,9, CH₂S), 2,6 (m, 2H, SCH₂-), 1,29 (t, 3H, SCH₂CH₃), 0,56 (s, 3H, H-18).

Ejemplo 9

4-[17 β -Hidroxí-17 α -(1,1,1-trifluoroetoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima (Ik)

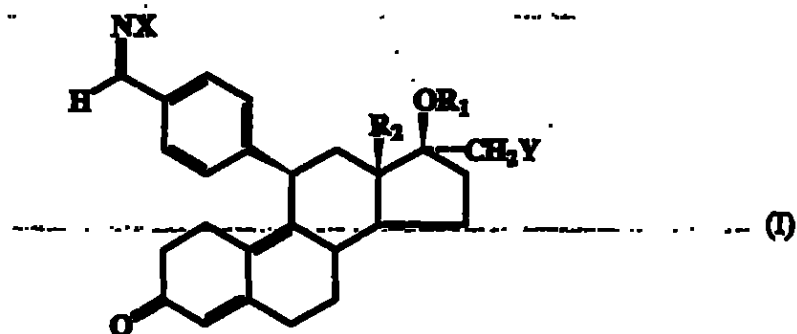
La producción del compuesto (Ik) se lleva a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, Pasos 1b, 1c, 1d y 1e, excepto que en el Paso 1b, se utiliza 1,1,1-trifluoroetanol y terbutanolato de potasio en lugar de metilato de sodio.

Punto de fusión 132 a 136°C (dietiléter). $\alpha_D = +182^\circ$ (CHCl₃), ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J= 8,4, H-3'), 7,20 (d, 2H, J= 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J= 7,2, H-11), 3,95 (m, 2H,

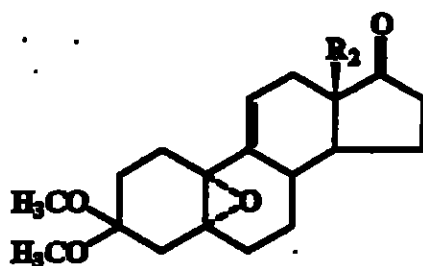
OCH_2CF_3), 3,92 (d, 1H, $J = 8,7$, CH_2O), 3,82 (d, 1H, $J = 9,0$, CH_2O), 0,55 (s, 3H, H-18).

Reivindicaciones

1. Proceso para la producción de 4-(17 α -sustituido-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído-(1E o 1Z)-oximas de fórmula general (I),

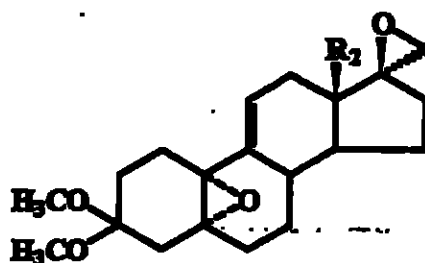


en donde R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₆ o un radical C₁₋₆F_{2n+1}, R₂ significa un radical alquilo C₁₋₄, X significa un grupo OH en posición E o Z, e Y significa un grupo alquilo OC₁₋₆, un grupo alquilo SC₁₋₆ o un grupo OCH₂C_nF_{2n+1}, en donde n es 1, 2 o 3, caracterizado porque comprende convertir una 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9(11)-en-17-ona de la fórmula (II)



(II)

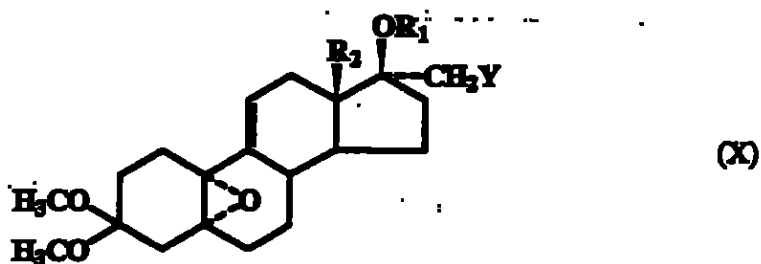
en donde R_2 tiene el valor antes definido, con un reactivo de metileno activo en un solvente inerte en un 5α , 10α -epoxi-17(S)-espiroepóxido de la fórmula (IX)



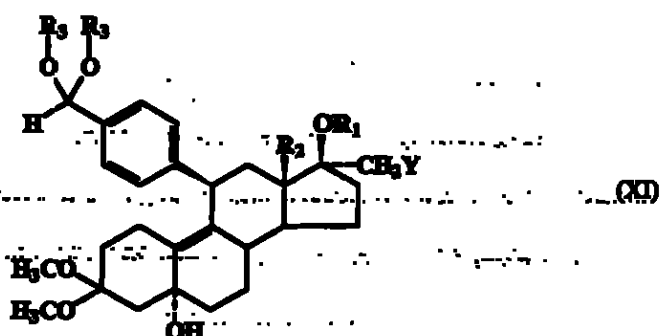
(IX),

en donde R_2 tiene el valor antes definido, el cual, luego de la separación regio y estereoselectiva del grupo 17-espiroepoxi por medio de alcoholato alcalino o alcaninotérreo, por medio de alquilmercaptanos en presencia de hidróxidos alcalinos o ter-butanolato de potasio, por separación directa con mercapturos alcalinos o con alcoholes perfluoroalquílicos en presencia de base en un solvente

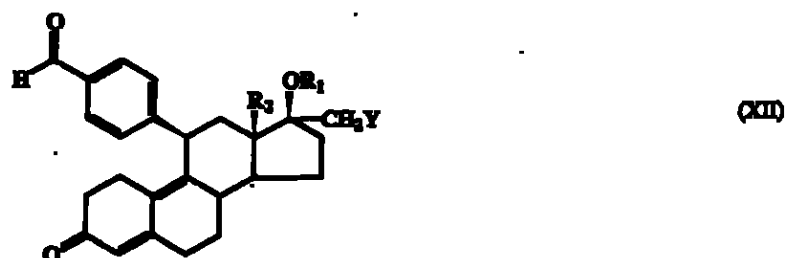
inerte, se abre para dar un compuesto 17 α -sustituido de la fórmula (X)



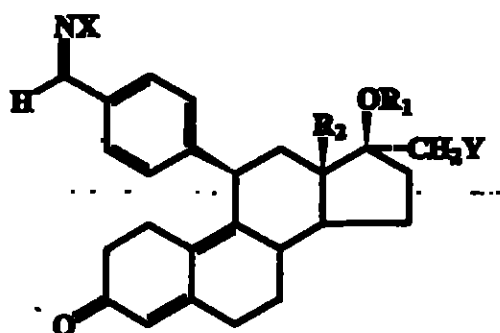
en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno, Y significa un grupo alquilo OC_{1-6} , un grupo alquilo SC_{1-6} o un grupo $OCH_2C_nF_{2n+1}$, en donde n es 1, 2 o 3, y R_2 tiene el valor antes definido, que se convierte opcionalmente por reacción del grupo 17 β -hidroxilo con haluros de alquilo o fluoruros de haloalquilo en presencia de bases fuertes en un solvente inerte a los 17 β -éteres o 17 β -fluoroalquiléteres de la fórmula (X), en donde R_1 es un radical alquilo C_{1-6} o un radical C_nF_{2n+1} , en donde n es 1, 2 o 3, y R_2 e Y tienen los valores antes definidos, que se hacen reaccionar con un cetal de 4-bromobenzaldehído, magnesio y $Cu(I)Cl$ a temperaturas de entre $-35^\circ C$ y temperatura ambiente para formar el 3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17 α - CH_2Y -11 β -benzalaldehído-cetal correspondiente de la fórmula (XI)



en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} o un radical C_nF_{2n+1} , en donde n es 1, 2 o 3, R_2 e Y tienen los valores antes definidos, y R_3 representa un radical metilo o un grupo etilideno, que se convierte por hidrólisis ácida de los grupos protectores a un derivado de 11 β -benzaldehído de la fórmula (XII),



en donde R_1 , R_2 e Y tienen los valores antes definidos, y la función aldehído se convierte selectivamente por medio de sales de hidroxilamonio a una mezcla de E/Z-benzaldoximas de fórmula general (I),



en donde X significa un grupo OH en posición E o Z.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los pasos de proceso adicionales de separación de la mezcla de las E/Z-benzaldoximas de fórmula general (I) en los componentes individuales por recristalización o por cromatografía.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R₁ significa un radical alquilo C₁₋₃, preferentemente un grupo metilo, o un grupo trifluorometilo.

4. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₂ significa un radical alquilo C₁₋₃, preferentemente un grupo metilo, o un grupo trifluorometilo.

5. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y significa un radical alquilo OC₁₋₃ o un radical alquilo SC₁₋₃, preferentemente un grupo metoxi, etoxi,

isopropiloxi, metiltio o etiltio, o un grupo trifluorometoxi.

6. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, en el cual se producen los compuestos

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1Z-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1Z-oxima,

4-[17 β -Etoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(etoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Metoxi-17 α -(isopropiloximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima,

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(etiltiometil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima y

4-[17 β -Hidroxi-17 α -(1,1,1-trifluoroetoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1E-oxima.

63

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts ***	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE01/04218	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/11/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J41/00		
Anmelder SCHERING AG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 07/06/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 03.03.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Beauftragter Watchorn, P Tel. Nr. +31 70 340 2207 

64

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE01/04218

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):* Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

65
65

**INTERNATIONALER V RLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE01/04218

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
- (Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-6 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-6 Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-6 Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

V - Stellungnahme gemäß Artikel 35(2) PCT

Der nächstliegende Stand der Technik besteht aus dem folgenden Dokument:

D1 = EP-A-648,778

Die folgenden Dokumenten sind auch wichtig zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit der vorliegenden beanspruchten Erfindung:

D2 = Tetrahedron Band 46(24) S. 8075-8082 (1990)

D3 = Tetrahedron Letters Band 23(51) S. 5459-5462 (1982)

V.N - Neuheit - Artikel 33(2) PCT

Unabhängig Anspruch 1 und die davon abhängigen Ansprüche 2-6 beziehen sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -(benzaldehyd-(1E- oder 1Z)-oximen Verbindungen ausgehend von ein 3,3-dimethoxy-5,10 α -Epoxy-androst-9(11)-en-17-on Verbindung der Formel (II). Dieses Ausgangsprodukt wird :

- (1) Zwischenprodukt II wird auf der 17-Stelle Methenyliert (zum 17-Spiroepoxid-
Zwischenprodukt IX)
- (2) die 17-Spiroepoxidgruppe von IX wird geöffnet (zum Zwischenprodukt X) und gegebenenfalls etherifiziert.
- (3) Zwischenprodukt X wird an der 11- β -Stelle mit eine p-(geschütztes-formyl)-Phenylgruppe substituiert (zum 11-p-(geschütztes-formyl)-Phenyl)-5 α -Hydroxy Zwischenprodukt XI)
- (4) Zwischenprodukt XI wird durch Säurehydrolyse der Schutzgruppen zum Zwischenprodukt XII umgesetzt
- (5) Zwischenprodukt XII wird an der Formylgruppe der 11 β -[p-Formyl-Phenyl]-gruppe zum Endprodukt (I) oximiert.

In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß D1 ein Verfahren zur Herstellung Verbindungen der Formel (I) beschreibt, worin die Reaktionsfolge lautet wie folgt:

Stufe (D1)	Entspricht stufe von Anspruch 1	
(a)	(3)	die Einführung der 11-(p-Dimethoxymethylphenyl)-Gruppe (Beispiel 1(A) von D1),
(b)	(1)	die Spiroepoxidierung der 17-Ketogruppe (Beispiel 1(B) von D1),
(c)	(2)	die Öffnung der 17-Spiroepoxygruppe (Beispiel 1(C) von D1) und die nachfolgende Etherifizierung (Beispiel 1(D) von D1)
(d)	(4)	die Säurehydrolyse der Schutzgruppen
(e)	(5)	die Oximierung der Formylgruppe der 11β-[p-Formyl-Phenyl]-gruppe oximiert zum Endprodukt (diese Verbindung wird von der Formel (I) des Anspruchs 1 eingeschlossen)

In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß das Verfahren des Anspruchs 1 eine verschiedener Reihenfolge der Reaktionstufen aufweist gegenüber dem Verfahren des Dokuments D1. Das Verfahren des Anspruchs und der davon abhängigen Ansprüchen 2-6 ist also neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

V.ET - Erfindерische Tätigkeit - Artikel 33(3) PCT

Das Verfahren der Ansprüche 1-6 stellt eine Lösung des Problems der Bereitstellung 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -(benzaldehyd-(1E- oder 1Z-)-Oximen (der Formel (I)) dar, worin die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes (VIIIa) vermieden wird (siehe Seite, 5, Zeilen 10-21 der Beschreibung). Das Verfahren des Anspruchs 1 unterscheidet sich vom Verfahren des Dokuments D1 dadurch, daß es eine verschiedener Reihenfolge der von D1 bekannten Reaktionstufen gegenüber dem Verfahren des Dokuments D1 aufweist.

Das Verfahren von Anspruch 1 unterscheidet sich vom Verfahren des Dokuments D1 (siehe Beispiel 1) lediglich dadurch, daß die 17-Spiroepoxidierung vor der Einführung der 11-(p-[geschützte-formyl]-phenyl)-Gruppe in die 5,10- α -Epoxidverbindung (und vor der nachfolgenden 17-Spiroepoxidöffnung) getan wird. Dieser Unterschied bedeutet,

(i) daß beim Verfahren des Anspruchs 1 eine 17-Spiroepoxidgruppe in ein Zwischenprodukt eingeführt werden muß, das schon eine 5,10 α - Epoxidgruppe enthält; und;

(ii) daß beim Verfahren des Anspruchs 1 ein Zwischenprodukt besteht, das eine 5,10 α -Epoxidgruppe und auch eine 17-Spiroepoxidgruppe aufweist, deren 17-Spiroepoxidgruppe spezifisch hydrolysiert wird (die 5,10 α -Epoxidgruppe bleibt unverändert).

In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, daß Dokument D2 zeigt, daß eine Spiroepoxidgruppe durch Verwendung TMSI in eine Keto-epoxid Verbindung eingeführt werden kann, ohne die bestehende Epoxidgruppe zu hydrolysieren (siehe D2, Seite 8078, Fig 4). Es wird weiter auch festgestellt, daß D3 zeigt, daß die Spiroepoxidgruppe einer Verbindung, die eine Spiroepoxidgruppe und eine normale Epoxidgruppe enthält, spezifisch hydrolysiert werden kann, ohne die normale Epoxidgruppe zu hydrolysieren (siehe D3, Seite 5459, Absatz 3 und Seite 5460, Verbindungen 1 und 7). Da es von D2 und D3 offensichtlich ist, daß die von D1 bekannten Reaktionstufen in eine andere Reihenfolge ausgeführt werden kann (d.h. die 17-Spiroepoxidierung vor der Einführung der 11-(p-[geschützte-formyl]-phenyl)-Gruppe in die 5,10- α -

Epoxidverbindung), ohne die spätere Reaktionsstufe zu beschweren. Der Fachmann weiß aber nicht von D2 und D3 das die umgekehrte Reihenfolge des beanspruchten Verfahrens, die Bildung des unerwünschten bis-Aldehyd-Nebenproduktes (VIIIa) vermeiden würde. Das beanspruchte Verfahren stellt also dem Fachmann keine offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar. Das Verfahren des Anspruchs 1 und der davon abhängigen Ansprüchen 2-6 ist also erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Informe de Examen Preliminar Internacional

Artículo PCT 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o agente:

Para acción futura: Véase la Notificación de Comunicación del Informe de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No. PCT/DE01/04218

Fecha de presentación internacional: 09/11/2001

Fecha de Prioridad: 10/11/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: C07J41/00

Solicitante: Schering AG

1. Este Informe de Examen Preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional y es comunicado al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este Informe consiste de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula

A este informe también se le acompañan anexos, p.ej. hojas conteniendo la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase Regla

70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos comprenden un total de hojas.

3. Este informe contiene indicaciones en relación con los siguientes items:

I (X) Base del informe

II Prioridad

III No-emisión de opinión en relación con la novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial

IV falta de unidad inventiva

V (X) Declaración razonada bajo el Artículo 35(2) en relación con la novedad, altura inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración

VI Ciertos documentos citados

VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII Ciertas observaciones con respecto a la solicitud internacional.

Fecha de presentación del pedido: 07/06/2002

Fecha de terminación de este informe: 03.03.2003

Nombre y dirección postal de la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional: Oficina Europa de Patentes, Rijswijk - Países Bajos

Informe de Examen preliminar Internacional

Solicitud internacional No. PCT/DE01/04218

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (hojas de reemplazo que han sido provistas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 son mencionadas en este informe como "originalmente presentadas" y no están anexadas a este informe ya que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17))

Descripción, hojas

1-18 versión original

Reivindicación, No.

1-6 versión original

2. Con respecto al idioma, todos los elementos indicados más arriba estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que esté indicado bajo este ítem.

Estos elementos estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el siguiente idioma: , que es:

El idioma de una traducción provista a los fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).

El idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).

El idioma de una traducción provista a los fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo sobre la base de los listados de secuencias:

Contenido en forma escrita en la solicitud internacional

Presentado junto con la solicitud internacional en una forma leíble por computadora

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en una forma leíble por computadora

La declaración de que el listado de secuencias provisto subsecuentemente no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal como fuera presentada

La declaración de que ha sido provista la información grabada en forma leíble por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito

4. Las correcciones han dado como resultado la cancelación de la descripción, páginas:

las reivindicaciones, Nrs.:

los dibujos, hojas:

5. Este informe fue emitido sin tomar en consideración (algunos de) los cambios, porque han sido considerados como que van más allá de la divulgación tal cual fue presentada (Regla 70.2°):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga este tipo de correcciones debe ser mencionada bajo el ítem 1 y anexada a este informe.

6. Observaciones adicionales, de ser necesario:

V. Determinación fundada bajo Artículo 35(2) con respecto a novedad, altura inventiva y aplicación industrial, citas y explicaciones que avalen dicha declaración

1. Determinación

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-6

No: Reivindicaciones

Actividad inventiva (ET) Si: Reivindicaciones 1-6

No: Reivindicaciones

Aplicación industrial (GA) Si: Reivindicaciones 1-6

No: Reivindicaciones

2. Antecedentes y explicaciones

ver hoja adjunta

Informe de Examen Preliminar Internacional

Número de acta internacional PCT/DE01/04218

V - Opinión de acuerdo con el Artículo 35(2) PCT

El estado de la técnica más cercano consiste en el siguiente documento: D1 = EP-A-648,778

Los siguientes documentos también son importantes para el juzgamiento de la altura inventiva de la presente invención reivindicada_

D2 = Tetrahedron Tomo 46(24) hojas 8075-8082 (1990)

D3 = Tetrahedron Tomo de cartas 23(51) Hojas 5459-5462 (1982)

Novedad - Artículo 33(2) PCT

La reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones 2-6 dependientes de la misma se refieren a un proceso para la producción de compuestos de 3-Oxoestra-4,9-dien-11beta-(benzaldehído)-(1E- ó 1Z)-oximas, partiendo de un compuesto de 3,3-dimetoxi-5,10alfa-epoxi-androst-9(11)-en-17-on de Fórmula II. Este producto de partida

(1) el producto intermedio II se metenila en la posición 17 (obteniéndose el producto intermedio IX 17-Spiroepoxido)

(2) el grupo 17-spiroepoxido de IX se abre (obteniéndose el producto intermedio X) y eventualmente eterifica

(3) el producto intermedio X se sustituye en la posición 11-beta con un grupo p-(formilo protegido)fenilo (obteniéndose el

producto intermedio XI 11-p-(formilo protegido)-fenilo)-5alfa-hidroxy

(4) el producto intermedio XI se hace reaccionar por hidrólisis ácida de los grupos protectores, obteniéndose el producto intermedio XII

(5) el producto intermedio XII es oximado en el grupo formilo del grupo 11beta-[p-formyl-fenil], obteniéndose el producto final (I).

En este contexto se determina que D1 describe un proceso de producción de compuestos de la fórmula (I), en el que el orden de reacción es el siguiente

Paso corresponde a paso

(D1) de reivindicación 1

- | | | |
|-----|-----|--|
| (a) | (3) | la introducción del grupo 11-(p-dimetoximetilfenilo)Ejemplo 1(A) de D1) |
| (b) | (1) | la spiroepoxidación del grupo 17-keto (ejemplo 1(b) de D1) |
| (c) | (2) | la apertura del grupo 17-spiroepoxi (ejemplo 1(C) de D1) y la siguiente eterificación (ejemplo (1D) de D1) |
| (d) | (4) | la hidrólisis ácida de los grupos protectores |

(e) (5) la oximización del grupo formilo del grupo 11beta-[p-formil-fenil] oxima obteniendo el producto final (esta composición está abarcada por la fórmula (I) de la reivindicación 1)

En este contexto se determina que el proceso de la reivindicación 1 presenta un orden de los pasos de reacción distinto del proceso del documento D1. El proceso de la reivindicación y de las reivindicaciones 2-6 dependientes de la misma son por lo tanto nuevas de acuerdo con el artículo 33(2) PCT.

Informe de Examen Preliminar Internacional

Número de acta internacional PCT/DE01/04218

Hoja Adjunta

Altura inventiva - Artículo 33(3) PCT

El proceso de las reivindicaciones 1-6 presenta una solución del problema de la obtención de 3-oxoestra-4,9-dien-11beta-(benzaldehído-(1E ó 1Z)-oximas (de la fórmula (I)), en la cual se evita la formación del residuo no querido (VIIIa) (véase Hoja 5, Líneas 10-21 de la descripción). El proceso de la reivindicación 1 se diferencia del proceso del documento D1 porque presenta un orden diferente de los pasos de reacción conocidos de D1.

El proceso de la reivindicación 1 se diferencia del proceso del documento D1 (véase ejemplo 1) solamente porque la 17-spiroexpoxidación se realiza antes de la introducción del grupo 11-(p-[formilo protegido] en el compuesto de 5,10-alfa-epóxido (y antes de la subsiguiente abertura del 17-spiroepóxido. Esta diferencia significa

(i) que en el proceso de la reivindicación 1 debe introducirse un grupo 17-spiroepóxido en un producto intermedio que ya contiene un grupo 5,10alfa-epóxido; y

(ii) que en el proceso de la reivindicación 1 se mantiene un producto intermedio que presenta un grupo 5,10alfa-epóxido" y también un grupo 17-spiroepóxido, cuyo grupo 17-spiroepóxido es

hidrolizado específicamente (el grupo 5,10-alfa-epóxido queda sin cambios).

En este contexto se determina además que el documento D2 muestra que un grupo spiroepóxido puede ser introducido en un compuesto Keto-epóxido mediante el empleo de TMSI, sin hidrolizar el grupo epóxido presente (véase D2, hoja 8078, Fig. 4) También se ha determinado que D# muestra que el grupo spiroepóxido de un compuesto que contiene un grupo spiroepóxido y un grupo epóxido normal, puede ser hidrolizado específicamente sin hidrolizar el grupo epóxido normal (vease D3, hoja 5459, párrafo 3 y hoja 5460, Compuestos 1 y 7) Debido a que de D2 y D3 es evidente que los pasos de reacción conocidos de D1 pueden ser llevados a cabo en otro orden (es decir, la 17-spiroepoxidación antes de la introducción del grupo 11-(p-[formil protegido) en el compuesto 5,10-alfa-epóxido) sin dificultar el paso de reacción siguiente. El técnico en la materia sin embargo no puede saber de D2 y D3 que el orden inverso del proceso reivindicado evitaría la formación del producto secundario bis-aldehído (VIIIa). El proceso reivindicado no le muestra por lo tanto al técnico en la materia una solución evidente al problema mencionado más arriba. El proceso de la reivindicación 1 y de las reivindicaciones 2-6 dependientes de la misma tiene por lo tanto altura inventiva de acuerdo con el Artículo 33(3) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 421)

Date of mailing (day/month/year) 07 November 2002 (07.11.02)	To: ZIEBIG, Marlene, K. Gulde Hengelhaupt Ziebig & Schneider Schützstrasse 15-17 10117 Berlin Germany & Schneider
Applicant's or agent's file reference 806400/52112	15 NOV 2002 IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DE01/04218	WV Erist International filing date (day/month/year) 09 November 2001 (09.11.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

JENAPHARM GMBH & CO. KG
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
Germany

P158602 PC-Hg

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

03641646257

Facsimile No.

03641646085

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

SCHERING AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

03641646257

Facsimile No.

03641646085

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The assignment has been recorded.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☒ other: JENAPHARM GMBH & CO. KG

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Alexander CRAKER (Fax 338-87-20)

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

INSTRUMENTOS Y MATERIALES
RADICACION: 0349177 0000000
Fecha (MM): 2003-06-06
Tramite: 011 PLI-PRIME 1/3 FOLIO 001 AL PRESENTE
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCA COMERCIAL

REQUISITOS NECESARIOS

ACION DEL

TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: *Andrea Rose*

Fecha:

de

82

03-48199

ACCION: Consultar Siguiente Anterior Ir al detalle Primero ...
|Seleccionar un(os) Registros

|SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO |
|Fecha 11/09/2003

| MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

|Numero : 605

|Fecha : 15/01/1974

|Conferido: SCHERINGAKTIENGESSELLSCHAFT

|Pais : DE ALEMANIA

|Ciudad : 355 BERGKAMEN

|Represent: S Sustituir: S Desistir: S

|No. Radicacion : Clase: Seev: Seac:

	scncia	Codigo	Ctr	Nombre
	1	111		GOMEZ PRYOR FANNY LUCIA
	2	111	A	PRYOR VARON HERNANDO
	3	126		CASTILLO PINEDA PEDRO

Encontrados (1/1) registro(s)



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° 07751

ASUNTO:	Radicación N°	03-48199
	Solicitud Internacional	PCT/DE2001/04218
	Fecha Inicio fase nacional	10/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- ☐ No obstante haber allegado copia tanto del poder como del documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, debe allegar la legalización de los mismos, de conformidad con el artículo 259 del Código de procedimiento Civil, o en su defecto, legalizados a través de la apostilla.
- ☐ En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

19 SET. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.