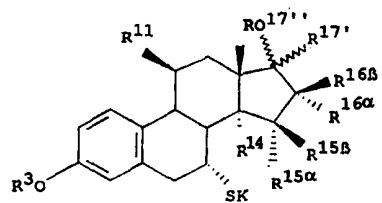


<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : A61K 31/565, 31/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/42109</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. August 1999 (26.08.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01023  (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)  (30) Prioritätsdaten: 198 07 791.2 19. Februar 1998 (19.02.98) DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KNAUTHE, Rudolf [DE/DE]; Wilhelmstrasse 9, D-13467 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 20, D-10179 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: COMBINATION PREPARATION OF ESTROGEN AND ANTI-ESTROGEN</p>		
<p>(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSPRÄPARAT AUS ÖSTROGEN UND ANTIÖSTROGEN</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>( I )</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to a combination preparation containing an estrogen and an anti-estrogen, characterized in that the estrogen is chosen from the group consisting of 17-β-estradiol, 17-α-ethinyl estradiol, estriol, estrone, estrone sulfate, estrogen sulfamate, 17-α-estradiol, mestranol, stilbestrol and natural conjugated estrogens, and in that the anti-estrogen is a substituted 7α-(ξ-aminoalkyl)-estratriene of the general formula (I). The combination preparation provided for in the invention can be used for hormone replacement therapy.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung beschreibt ein Kombinationspräparat aus einem Östrogen und einem Antiöstrogen, dadurch gekennzeichnet, dass das Östrogen aus der Gruppe bestehend aus 17-β-Östradiol, 17-α-Ethinylestradiol, Estriol, Estron, Estronsulfat, Estrogensulfamate, 17-α-Estradiol, Mestranol, Stilbestrol und natürlichen konjugierten Estrogenen ausgewählt ist und dass das Antiöstrogen ein substituiertes 7α-(ξ-Aminoalkyl)-estratriene der allgemeinen Formel (I) ist. Das erfindungsgemässe Kombinationspräparat kann für die Hormonsubstitutionstherapie verwendet werden.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Kombinationspräparat aus Östrogen und Antiöstrogen

Die Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat aus einem Östrogen und einem  
5 Antiöstrogen.

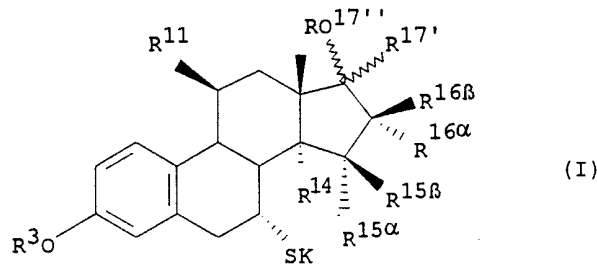
Durch die abnehmende Östrogenproduktion kommt es während des Klimakteriums und  
nach der Menopause bei vielen Frauen zu behandlungsbedürftigen akuten Beschwerden  
wie Hitzewallungen, plötzlich auftretenden Schweißausbrüchen, Herzrasen und  
anderen vasomotorische Symptomen. Der Verlust der endogenen Östrogene kann  
10 langfristig zu einem erhöhten Verlust an Knochenmasse (Osteoporose) und zu einem  
Anstieg von Herz-Kreislauf Erkrankungen führen. Neuere epidemiologische  
Untersuchungen zeigten, daß auch physiologische und pathologische  
Altersbeschwerden des zentralen Nervensystems teilweise auf den Östrogenverlust  
zurückzuführen sind. Als Beispiele hierfür seien genannt: Einschränkungen des  
15 Erinnerungsvermögens des Kurzzeitgedächtnisses (S.M. Phillips, B.B. Sherwin, 1992,  
Psychoneuroendocrinology 17, 485) und Morbus Alzheimer (A. Paganini-Hill, V.W.  
Henderson, 1994, Am. J. Epidemiol. 140, 256).

Die Hormonersatztherapie hat zum Ziel, die mit der Menopause einsetzenden Verluste  
20 der endogenen Östrogene zu substituieren und damit sowohl die akuten als auch die  
langfristigen Symptome zu verhindern. Heute wird die Therapie entweder als  
Östrogen-Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Gestagenen durchgeführt.  
Ein Nachteil der Monotherapie ist die proliferative Wirkung des Östrogens auf das  
Endometrium, die zu Endometriumhyperplasie und Adenocarcinomen führen kann.  
25 Bei der Kombinationstherapie kommt es zu Abbruchblutungen oder  
Zwischenblutungen, die die Akzeptanz der Therapie deutlich einschränken und häufig  
zum Abbruch der Therapie führen. Weiterhin werden negative Effekte der Gestagene  
auf die kardioprotektiven und positiven zentralen Wirkungen der Östrogene diskutiert.

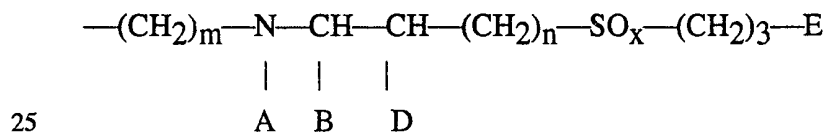
Eine weitere Möglichkeit zur Hormonsubstitution ist die Kombination eines Östrogens  
30 mit einem Antiöstrogen. Hierbei sollen die schützenden Effekte des Östrogens beim  
Knochen erhalten bleiben, während die unerwünschten Effekte auf das Endometrium  
antagonisiert werden (EP0346014). Von Nachteil ist allerdings, wenn das Antiöstrogen  
in das Zentrale Nervensystem gelangt und dort die positiven Eigenschaften des  
35 Östrogens antagonisiert. Für Tamoxifen beispielsweise wird berichtet, daß es typische,  
akute klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen auslöst (S. Litherland, M.  
Jackson, 1987, Cancer Treat Revs. 15, 183). Es konnte gezeigt werden, daß die  
Substanz in das Zentralnervensystem gelangt und dort als östrogenen Antagonist wirkt  
(A. Biegon et al., 1996, Cancer Research 56, 4328). Auch wäre es nicht

wünschenswert, wenn das Antiöstrogen der protektive Wirkung des Östrogens beim Morbus Alzheimer entgegenwirkt.

- 5 Das technische Problem liegt nun darin, ein Kombinationspräparat aus einem Östrogen und einem Antiöstrogen zu finden, bei dem die antiöstrogene Komponente nicht in das Zentrale Nervensystem gelangt und gleichzeitig antiproliferativ auf das Endometrium wirkt.
- 10 Das Problem wird nun dadurch gelöst, daß ein Kombinationspräparat gefunden wurde, bei dem das Östrogen aus der Gruppe bestehend aus 17-β-Östradiol, 17-α-Ethinylöstradiol, Östriol, Östron, Östronsulfat, Östrogensulfamate, 17α-Östradiol, Mestranol, Stilbestrol, Estern von 17β-Östradiol, wie z.B. Östradiolvalerat und natürlichen konjugierten Östrogenen ausgewählt ist und daß das Antiöstrogen ein
- 15 substituiertes 7α-(ξ-Aminoalkyl)-estratriene der allgemeinen Formel I



- 20 worin  
die Seitenkette SK einen Rest der Teilformel



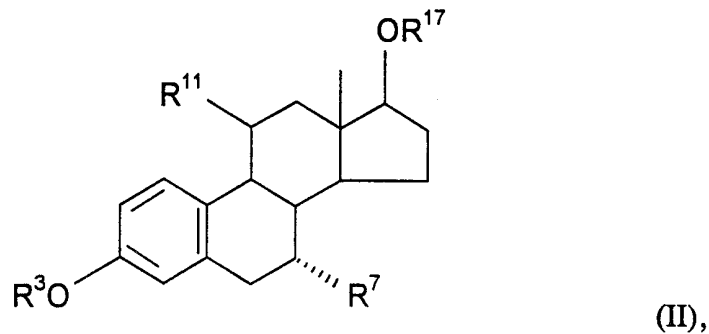
- wobei m 4, 5 oder 6,  
n 0, 1 oder 2,  
x 0, 1 oder 2,
- 30 A ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe,  
B und D je ein Wasserstoffatom, oder  
A und B gemeinsam eine Alkylengruppe  $\text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---}$  mit p = 2, 3, 4 oder 5  
und D ein Wasserstoffatom oder

A und D gemeinsam eine Alkylengruppe  $-(CH_2)_q-$  mit  $q = 2, 3$  oder  $4$  und B ein Wasserstoffatom, und  
E ein unsubstituierter oder ein- bis fünffach fluorierter Ethylrest ist, oder  
der terminale Substituent  $-(CH_2)_3-E$  in der Seitenkette durch einen  
5 gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, der direkt oder über eine Mono-, Di- oder Trimethylengruppe an das Schwefelatom gebunden ist, ersetzt ist,

$R^3$  ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen  
10 oder einen Rest der Teilformel  $R^{3'}-C(O)-$ , worin  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist,  
 $R^{11}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Nitrooxygruppe  $-O-NO_2$ ,  
 $R^{14}$ ,  $R^{15\alpha}$ ,  $R^{15\beta}$ ,  $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$  je ein Wasserstoffatom oder  
 $R^{14}$  und  $R^{15\alpha}$  eine zusätzliche Bindung oder eine Methylenbrücke, oder  
15  $R^{15\beta}$  eine Methylgruppe und  $R^{15\alpha}$  ein Wasserstoffatom, oder  
 $R^{15\alpha}$  und  $R^{15\beta}$  jeweils eine Methylgruppe, oder  
 $R^{15\beta}$  und  $R^{16\beta}$  gemeinsam eine Methylenbrücke, oder  
 $R^{16\alpha}$  oder  $R^{16\beta}$  ein Halogenatom oder  
 $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$  gemeinsam eine Methylidengruppe  
20 und die übrigen der Substituenten  $R^{14}$ ,  $R^{15\alpha}$ ,  $R^{15\beta}$ ,  $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$  je ein Wasserstoffatom,  
 $R^{17'}$  in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe und  
 $R^{17''}$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel  $R^{17'''}-C(O)-$ , worin  
25  $R^{17'''}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist, oder,  
wenn  $R^{17'}$  sich in der  $\alpha$ -Position befindet,  $R^{17'}$  gemeinsam mit  $R^{14}$  eine Ethanobrücke bedeutet,  
mit der Maßgabe, daß, wenn nicht A und B gemeinsam für  $-(CH_2)_p-$  oder A und D  
30 gemeinsam für  $-(CH_2)_q-$  stehen, mindestens einer der Substituenten  $R^{11}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15\alpha}$ ,  $R^{15\beta}$ ,  $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$ , nicht ein Wasserstoffatom ist,  
sowie deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren, ist.

35 Außerdem wird ein Kombinationspräparat bereitgestellt, bei dem das Östrogen aus der Gruppe bestehend aus 17- $\beta$ -Östradiol, 17- $\alpha$ -Ethinylöstradiol, Östriol, Östron, Östronsulfat, Östrogensulfamate, 17 $\alpha$ -Östradiol, Mestranol, Stilbestrol, Estern von 17 $\beta$ -Östradiol, wie z.B. Östradiolvalerat und natürlichen konjugierten Östrogenen

ausgewählt ist und das Antiöstrogen ein  $11\beta$ -Halogen- $7\alpha$ -substituiertes Östratrien der  
 5 allgemeinen Formel II



10 worin

$R^3$  ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Teilformel  $R^{3'}-C(O)-$ , worin  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, bedeutet,

15

$R^7$  einen Rest der Formel  $-A-B-Z-R^{20}$  bedeutet,

worin

A für eine direkte Bindung oder einen Benzylidenrest, wobei die Methylengruppe an das 7-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, oder einen  
 20 Phenylrest,

B für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, stehen, und

25

Z für  $-NR^{21}-$  und  $R^{21}$  für eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe stehen,

wobei dann  $R^{20}$

ein Wasserstoffatom,

eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, oder eine der Gruppierungen

-D-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-,

Alkenylen- oder Alkinyllengruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n

5 eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

-L-CH=CF-C<sub>p</sub>F<sub>2p+1</sub>, wobei L eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-,

Alkenylen- oder Alkinyllengruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und p eine

ganze Zahl von 2 bis 7 ist,

-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Aryl, wobei D die bereits angegebenen Bedeutung hat, q 0,

10 1, 2 oder 3 ist und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach

substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,

-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D und n die bereits angegebenen

Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht,

bedeutet, oder

15

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern,

der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus

Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält und gegebenenfalls

20 substituiert ist,

bilden, oder

Z für -SO<sub>x</sub>- und x für 0, 1 oder 2 stehen,

wobei R<sup>20</sup> dann

25 eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyllgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, oder eine der Gruppierungen

-D-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-,

Alkenylen- oder Alkinyllengruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n

eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

30 -L-CH=CF-C<sub>p</sub>F<sub>2p+1</sub>, wobei L eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-,

Alkenylen- oder Alkinyllengruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und p eine

ganze Zahl von 2 bis 7 ist,

-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht, bedeutet, oder

5 Z für -NR<sup>31</sup>- steht,

wobei dann R<sup>20</sup> ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, der durch ein bis drei Heteroatome -O- und -S- und Gruppierungen -NR<sup>32</sup>-, worin R<sup>32</sup> ein Wasserstoffatom oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest ist, unterbrochen und/oder  
 10 teilweise fluoriert sein kann, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter Aryl- oder Heteroarylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>-Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest, ein gegebenenfalls ein-  
 15 oder zweifach substituierter Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylrest oder ein gegebenenfalls substituierter Aminoalkylrest, ist, und

R<sup>31</sup> ein Rest der Formel -C(O)R<sup>33</sup> oder -CH<sub>2</sub>-R<sup>33</sup> ist, wobei dann R<sup>33</sup> ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkyl-, Alkenyl- oder  
 20 Alkynylrest mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, der durch ein bis drei Heteroatome -O- und -S- und Gruppierungen -NR<sup>32</sup>-, worin R<sup>32</sup> ein Wasserstoffatom oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest ist, unterbrochen und/oder teilweise fluoriert sein kann, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach  
 25 substituierter Aryl- oder Heteroarylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>-Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierter Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylrest, ein gegebenenfalls substituierter Aminoalkylrest oder ein Biphenylenrest ist,

30 ausgenommen der Verbindungen

11β-Fluor-7α-{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol



- 7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 7 $\alpha$ -{5-[(2R)-2-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 5 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{6-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 10 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4-trifluormethylphenylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 15 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentansulfinylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentansulfonylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 20 R<sup>11</sup> ein Fluor- oder Chloratom,

R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel R<sup>17'</sup>—C(O)—, worin R<sup>17'</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist.

Mit Kombinationspräparat ist gemeint, daß das Östrogen und das Antiöstrogen in der gleichen Applikationsform oder in unterschiedlichen Applikationsformen in einem  
 5 Arzneimittelpaket bereitgestellt werden und entweder gleichzeitig oder aufeinanderfolgend angewendet werden. Mit Antiöstrogen ist ein Stoff gemeint der keine oder nur sehr geringe östrogene Aktivität besitzt, an den Östrogenrezeptor bindet und die Wirkung des Östrogens verhindert. Ein Antiöstrogen wirkt der Zunahme des Uterusgewichtes und/oder der Zunahme der Uterusepithelhöhe in kastrierten  
 10 weiblichen Ratten oder Mäusen entgegen, die mit Östradiolbenzoat substituiert wurden. Die alleinige Behandlung von kastrierten Ratten mit dem Antiöstrogen führt nicht zur Stimulierung (Erhöhung) des Uterusgewichtes oder der Epithelhöhe im Vergleich zu unbehandelten Tieren.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und II haben eine sehr starke  
 15 antiöstrogene Wirkung und gelangen nicht in das Zentrale Nervensystem. Daher sind sie besonders geeignet mit einem Östrogen kombiniert zu werden, da sie die positiven Eigenschaften des Östrogens im Gehirn nicht hemmen.

Das Verhältnis der Dosis des Östrogens zu der Dosis des Antiöstrogens ist 1:5 bis 1:100, vorzugsweise 1:20 bis 1:200, höchstvorzugsweise 1:50 bis 1:100.

20 Bevorzugt ist die Kombination eines Östrogens mit dem Antiöstrogen 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol.

Weiterhin bevorzugt ist die Kombination eines Östrogens mit einem Antiöstrogen, das aus der Gruppe bestehend aus

- 25 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra,1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonfluor-decyl)-amino]-pentyl}  
 30 -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl-oxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
 35 4-Biphenyl-N-[6-(11 $\beta$ -fluor-3,17 $\beta$ -dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-hexyl]-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid

ausgewählt ist.

Das Antiöstrogen kann oral, transdermal, als Implantat oder intravenös verabreicht werden. Das Östrogen kann oral, transdermal, intravenös oder als Implantat verabreicht werden. Dabei sind alle möglichen Kombinationen der Applikationsformen für Östrogen und Antiöstrogen möglich.

- 5 Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung des erfindungsgemäßen Kombinationspräparats zur Herstellung eines Arzneimittels zur männlichen und weiblichen Hormonsubstitutionstherapie. Diese kann zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose, bei klimakterischen Beschwerden und bei der Alzheimerschen Krankheit angewendet werden. Weitere Indikationen sind die
- 10 Therapie von Hitzewallungen, von depressiven Verstimmungen bedingt durch das Klimakterium, Verbesserung der Kognition, kardiovaskuläre Protektion und Therapie, Immunoprotektion, die Therapie von Beschwerden aufgrund von Dysmenorrhoe, von dysfunktionellen uterinen Blutungen, Akne, Restenose, Hypercholesterinämie und von Hyperlipidämie, die Prävention und Behandlung der Arteriosklerose, die Vorbeugung
- 15 von Knochenmassenverlust bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder Antagonisten behandelt werden, die Behandlung von Endometriose und Myomen in Kombination mit LHRH Analoga und die Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattmuskelzellen.

- Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Mittel bzw. Zusammensetzungen, die
- 20 das erfindungsgemäße Kombinationspräparat gegebenenfalls zusammen mit den in der Pharmazie üblichen Formulierungs- und Zusatzstoffen, enthalten.

## Abbildungen

### Abbildung 1

Abbildung 1 zeigt den Effekt unterschiedlicher Kombinationen von Östradiol und 11 $\beta$ -  
5 Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-  
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (= Testsubstanz) auf den trabekulären Knochen der  
proximalen Tibia der ovariectomierten Ratte. In der Abbildung bedeuten 1: Kontrolle  
(nur Lösemittel), 2: 0,3  $\mu$ g Östradiol, 3: 75  $\mu$ g Testsubstanz, 4: 75  $\mu$ g Testsubstanz +  
0,03  $\mu$ g Östradiol, 5: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 0,1  $\mu$ g Östradiol, 6: 75  $\mu$ g Testsubstanz  
10 + 0,3  $\mu$ g Östradiol, 7: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 1,0  $\mu$ g Östradiol, 8: 75  $\mu$ g Testsubstanz  
+ 3,0  $\mu$ g Östradiol.

### Abbildung 2

15 Abbildung 2 zeigt den Effekt unterschiedlicher Kombinationen von Östradiol und 11 $\beta$ -  
Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-  
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (= Testsubstanz) auf das Uterusgewicht  
ovarectomierter weiblicher Ratten. In der Abbildung bedeuten 1: Kontrolle (nur  
Lösemittel), 2: 0,3  $\mu$ g Östradiol, 3: 75  $\mu$ g Testsubstanz, 4: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 0,03  
20  $\mu$ g Östradiol, 5: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 0,1  $\mu$ g Östradiol, 6: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 0,3  
 $\mu$ g Östradiol, 7: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 1,0  $\mu$ g Östradiol, 8: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 3,0  
 $\mu$ g Östradiol.

### Abbildung 3

25 Abbildung 3 zeigt den Effekt unterschiedlicher Kombinationen von Östradiol und 11 $\beta$ -  
Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-  
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (= Testsubstanz) auf die Höhe des luminalen  
Uterusepithels. In der Abbildung bedeuten 1: Kontrolle (nur Lösemittel), 2: 0,3  $\mu$ g  
Östradiol, 3: 75  $\mu$ g Testsubstanz, 4: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 0,03  $\mu$ g Östradiol, 5: 75  
30  $\mu$ g Testsubstanz + 0,1  $\mu$ g Östradiol, 6: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 0,3  $\mu$ g Östradiol, 7: 75  
 $\mu$ g Testsubstanz + 1,0  $\mu$ g Östradiol, 8: 75  $\mu$ g Testsubstanz + 3,0  $\mu$ g Östradiol.

### Abbildung 4

Abbildung 4 zeigt, daß 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-  
35 pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol nicht in  
das Zentrale Nervensystem gelangt. Gewebeverteilungen von <sup>14</sup>C-markierten 11 $\beta$ -  
Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-  
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol 30 min (a) und 180 min (b) nach i.v. Applikation

sind dargestellt. Zum Vergleich sind Gewebeverteilungen von 17- $\beta$ -Östradiol 30 min (c) und 180 min (d) nach i.v. Applikation dargestellt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

**Beispiel 1: Synthese von 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

5

**a) 11 $\beta$ -Fluor-estr-4-en-3,17-dion**

Zu 5,0 g 11 $\alpha$ -Hydroxy-estr-4-en-3,17-dion in 100 ml Toluol und 7,3 ml 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en werden bei 0°C 4,6 ml Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid getropft. Nach 30 min verdünnt man die Lösung mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester - Gradienten werden 3,8 g 11 $\beta$ -Fluor-estr-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt 173-174°C erhalten.

15 

**b) 11 $\beta$ -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on**

7,8 g 11 $\beta$ -Fluor-estr-4-en-3,17-dion werden in 40 ml 2,2-Dimethoxypropan mit 780 mg Pyridinium-toluol-4-sulfonat 5 h bei 80°C gerührt. Anschließend setzt man 1,5 ml Triethylamin zu, verdünnt mit Essigester und wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Kristallisieren aus Methanol werden 5,3 g 11 $\beta$ -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on vom Schmelzpunkt 173°C erhalten.

20 

**c) 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion**

Zu 5,0 g 11 $\beta$ -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on in 50 ml DMF gibt man bei 0°C nacheinander 5 ml einer 10 proz. Natriumacetatlösung und portionsweise 2,5 g 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin. Nach 30 min setzt man 2,3 g Natriumsulfit und anschließend 2,5 g Lithiumbromid und 2,0 g Lithiumcarbonat zu und rührt 2 h bei 100°C. Das Reaktionsgemisch wird in Eis-Wasser eingerührt. Man saugt das ausgefallene Produkt ab, löst in Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt im Vakuum ein. Nach Umkristallisieren aus Essigester werden 3,6g 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 198°C erhalten.

30 

**d) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxypropyl)-estr-4-en-3,17-dion**

7,9 g Magnesium in 40 ml THF werden unter Stickstoff mit einer Lösung von 95,3 g 1-Brom-5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxypropyl [Tetrahedron Letters 1982, 4147-4150] in 260 ml THF zum Grignardreagenz umgestzt. Bei -30°C gibt man 32 g Kupfer(I)-iodid und anschließend tropfenweise 29 g 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion in 290 ml THF zu. Nach beendeter Reaktion versetzt man mit 20,4 ml Eisessig und rührt das Reaktionsgemisch in Eis-Wasser ein. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in

Essigester gelöst, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 23,9 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxypropyl)-estr-4-en-3,17-dion als Schaum erhalten.

5

**e) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxypropyl)-estr-4-en-3,17-dion**

Eine Lösung von 23,1 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxypropyl)-estr-4-en-3,17-dion in 115 ml THF und 64 ml Wasser werden mit 128 ml Eisessig 2,5 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 20,4 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxypropyl)-estr-4-en-3,17-dion als Schaum.

10

**f) 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion**

20 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxypropyl)-estr-4-en-3,17-dion in 100 ml Pyridin läßt man 2 h mit 50 ml Acetanhydrid bei 25°C reagieren. Anschließend setzt man bei 0°C 5 ml Wasser zu und rührt 45 min. Man extrahiert mit Diethylether, wäscht mit 2N Schwefelsäure pyridinfrei und neutralisiert die Lösung nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach Trocknen und Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten chromatographiert. Es werden 17 g 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt 78,4°C erhalten.

15

20

**g) 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

Zu 16,5 g 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion in 190 ml Acetonitril werden bei 80°C 18,6 g Kupfer(II)-bromid und 3,6 g Lithiumbromid gegeben. Nach 15 min wird das Reaktionsgemisch in natriumhydrogencarbonathaltiges Eis-Wasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 8,5 g 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum erhalten.

25

30

**h) 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

8,2 g 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypropyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 86 ml THF werden mit 8,6 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 820 mg p-Toluolsulfonsäure Hydrat 2,5 h bei RT gerührt. Anschließend setzt man 0,5 ml Triethylamin zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und

35

engt im Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 7,8 g 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum erhalten.

**i) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxypentyl)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

7,4 g 7 $\alpha$ -(5-Acetoxypentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 370 ml Methanol und 37 ml Wasser werden bei Raumtemperatur mit 1,8 g Kaliumcarbonat gerührt. Nach 3 h gibt man das Reaktionsgemisch in Eis-Wasser. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Essigester gelöst, mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es werden 7,0 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxypentyl)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum erhalten.

**j) 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -(5-p-toluolsulfonyloxypentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

6,7 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxypentyl)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 70 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur mit 6,0 g p-Toluolsulfonsäureanhydrid 3 h gerührt. Die Lösung wird mit Essigester verdünnt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 5,7 g 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -(5-p-toluolsulfonyloxypentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum.

**k) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

2,0 g 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -(5-p-toluolsulfonyloxypentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 44 ml DMF werden bei 80°C mit 1,2 g Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl-thio)-propyl]-amin gerührt. Nach 6,5 h versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser. Man extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Methanol-Gradienten werden 1,3 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Öl erhalten.

**l) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol**

Zu 2,0 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-propylamino]pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 17 ml THF, 10 ml Ethanol und 4,2 ml Wasser gibt man bei 0°C portionsweise 350 mg Natriumborhydrid. Nach 30 min rührt man das Reaktions-gemisch in Eis-Wasser ein,



extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und engt im Vakuum ein. Man erhält 1,7 g rohes 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol als Schaum.

5 **m) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

Eine Lösung von 1,6 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol in 20 ml Methanol und 2 ml Wasser wird mit 1,0 g Oxalsäure  
10 gerührt. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch in Eis-Wasser gegeben. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Methanol-Gradienten werden 1,1g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol  
15 vom Schmelzpunkt 95°C erhalten.

### **Beispiel 2: Wirkung des Kombinationspräparats auf Uterus und Knochen**

Die für den Test auf selektive Knochenwirkung zu verwendenden Dosierungen des  
20 Östrogens und Antiöstrogens müssen vorab in Voruntersuchungen festgelegt werden.

Die zu verwendende Dosis des Antiöstrogens wird durch einen Antiuteruswachstumstest in der östradiolsubstituierten, ovariectomierten Ratte bestimmt. Die zu wählende Dosis soll das Uterusgewicht gerade auf das Niveau unbehandelter, ovariectomierter, weiblicher Ratten absenken.

25 Die Östrogendosis wird durch den Uteruswachstumstest in der ovariectomierten, weiblichen Ratte festgelegt. Es wird die Dosis gewählt, die in diesem Modell eine Stimulierung des Uterusgewichtes bewirkt, die bei intakten Vergleichstieren vorgefunden wird.

In der zu testenden Kombination wird das Antiöstrogen in der oben definierten Dosis  
30 verabreicht. Das Östrogen wird in verschiedenen Kombinationen mit dem Antiöstrogen in einer 10 fach kleineren bis 100 fach größeren Dosis appliziert, wie sie im Uteruswachstumstest für das jeweilige Östrogen festgestellt wurde.

In dem Test auf selektive Knochenwirkung werden 3 Monate alte weibliche,  
35 ovariectomierte Ratten für 28 Tage mit den oben definierten Wirkstoffkombinationen behandelt, wobei die Behandlung oral, subkutan oder in einer Kombination beider Applikationswege möglich ist.

Nach 28 Tagen werden die Tiere getötet und das Uterusgewicht, sowie die trabekuläre Knochendichte in der proximalen Tibia vermessen. Das Uterusgewicht wird durch auswiegen des Uterusfeuchtgewichtes unmittelbar nach Organentnahme bestimmt. Die trabekuläre Knochendichte wird ex vivo durch Knochendichtemessungen in der sekundären Spongiosa der proximalen Tibia mit einem QCT (Stratec XCT 960A) ermittelt. Ein typisches Beispiel für eine selektiv wirksame Kombination eines Östrogens mit einem Antiöstrogen ist in Abbildungen 1-3 für die Wirkstoffe 17- $\beta$  Estradiol und 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (Substanz aus Beispiel 1) dargestellt.

**Beispiel 3: Nachweis, daß das Antiöstrogen nicht in das Zentrale Nervensystem gelangt**

Weibliche Ratten (ca 180 g) werden einmalig mit 1 mg/kg der <sup>14</sup>C markierten Testsubstanz (2 MBq/kg) behandelt. Die Testsubstanz wird in Propylenglykol/Wasser gelöst und intravenös appliziert. 0.5 und 3.0 Stunden nach der Applikation wird jeweils ein Testtier getötet und sagitale Ganzkörperschnitte hergestellt. Die Ermittlung der Gewebeverteilung erfolgt durch Ganzkörperautoradiographie. Ein typisches Beispiel ist in Abbildung 4 für 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol (Substanz aus Beispiel 1) dargestellt.

**Beispiel 4****5 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol****a) 11 $\beta$ -Fluor-estr-4-en-3,17-dion**

Zu 5,0 g 11 $\alpha$ -Hydroxy-estr-4-en-3,17-dion in 100 ml Toluol und 7,3 ml 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en werden bei 0°C 4,6 ml Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid getropft. Nach 30 min verdünnt man die Lösung mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester - Gradienten werden 3,8 g 11 $\beta$ -Fluor-estr-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt 173-174°C erhalten.

15

**b) 11 $\beta$ -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on**

7,8 g 11 $\beta$ -Fluor-estr-4-en-3,17-dion werden in 40 ml 2,2-Dimethoxypropan mit 780 mg Pyridinium-toluol-4-sulfonat 5 h bei 80°C gerührt. Anschließend setzt man 1,5 ml Triethylamin zu, verdünnt mit Essigester und wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung. Nach Kristallisieren aus Methanol werden 5,3 g 11 $\beta$ -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on vom Schmelzpunkt 173°C erhalten.

20

**c) 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion**

Zu 5,0 g 11 $\beta$ -Fluor-3-methoxy-estra-3,5-dien-17-on in 50 ml DMF gibt man bei 0°C nacheinander 5 ml einer 10 proz. Natriumacetatlösung und portionsweise 2,5 g 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin. Nach 30 min setzt man 2,3 g Natriumsulfit und anschließend 2,5 g Lithiumbromid und 2,0 g Lithiumcarbonat zu und rührt 2 h bei 100°C. Das Reaktionsgemisch wird in Eis-Wasser eingerührt. Man saugt das ausgefallene Produkt ab, löst in Essigester, wäscht mit Wasser, trocknet und engt im Vakuum ein. Nach Umkristallisieren aus Essigester werden 3,6g 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion vom Schmelzpunkt 198°C erhalten.

30

**d) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxy)pentyl)-estr-4-en-3,17-dion**

7,9 g Magnesium in 40 ml THF werden unter Stickstoff mit einer Lösung von 95,3 g 1-Brom-5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxy-pentan [Tetrahedron Letters 1982, 4147-4150] in 260 ml THF zum Grignardreagenz umgesetzt. Bei -30°C gibt man 32 g Kupfer(I)-iodid  
5 und anschließend tropfenweise 29 g 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion in 290 ml THF zu. Nach beendeter Reaktion versetzt man mit 20,4 ml Eisessig und rührt das Reaktionsgemisch in Eis-Wasser ein. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Essigester gelöst, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-  
10 Gradienten werden 23,9 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxy)pentyl)-estr-4-en-3,17-dion als Schaum erhalten.

**e) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxy)pentyl)-estr-4-en-3,17-dion**

Eine Lösung von 23,1 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-*tert.*-butyl-dimethylsilyloxy)pentyl)-estr-4-en-  
15 3,17-dion in 115 ml THF und 64 ml Wasser werden mit 128 ml Eisessig 2,5 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 20,4 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxy)pentyl)-estr-4-en-3,17-dion als Schaum.

**20 f) 7 $\alpha$ -(5-Brom)pentyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion**

Eine Lösung von 33 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-hydroxy)pentyl)-estr-4-en-3,17-dion in 330 ml Dichlormethan wird bei -5 °C mit 28,9 g Triphenylphosphin und 36,7 g Tetrabromkohlenstoff versetzt und 0,5 Stunden gerührt. Anschließend setzt man Dichlormethan zu und wäscht mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und  
25 Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Dann wird das Rohprodukt an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten chromatographiert. Es werden 28,5 g 7 $\alpha$ -(5-Brom)pentyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion vom Schmelzpunkt 75-76 °C erhalten.

**30 g) 7 $\alpha$ -(5-Brom)pentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

Zu 27,8 g 7 $\alpha$ -(5-Brom)pentyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion in 190 ml Acetonitril werden bei 80°C 17,0 g Kupfer(II)-bromid gegeben. Nach 8 Stunden wird das

Reaktionsgemisch in Wasser eingerührt, dreimal mit Essigester extrahiert, zweimal mit Ammoniumchlorid, mit Natriumhydrogencarbonat und Kochsalz gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 20,4 g 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 178 °C erhalten.

**h) 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

Eine Lösung von 16,2 g 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 162 ml Tetrahydrofuran sowie 90 ml Ethanol und 36 ml Wasser wird bei 0 °C mit 4,7 g Natriumborhydrid portionsweise versetzt und 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben, viermal mit Essigester extrahiert, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 17,1 g Rohprodukt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Essigester erhält man 15,6 g reines 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol.

**i) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

Eine Lösung von 2 g 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol in 20 ml Dimethylformamid wird mit 8 ml einer 40%igen wässrigen Methylaminlösung 3,5 Stunden bei 80 °C gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 1,77 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol.

**j) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

Eine Lösung von 1,77 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol in 18 ml Dimethylformamid wird mit 1,4 g 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonyllosylat 1 Stunde bei 80 C Badtemperatur gerührt. Dann wird auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol chromatographiert. Man erhält 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-

(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Kristalle vom Schmelzpunkt 110°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

#### **8,8,9,9,9-Pentafluor-nonyltosylat**

##### 5 a) **4-Benzylloxy-butan-1-ol**

42 g Natriumhydrid (60%ig) werden bei Raumtemperatur portionsweise in 900 ml abs. DMF eingetragen. Zu der auf -20 °C gekühlten Suspension werden 88,6 ml 1,4-Butandiol in 450 ml abs. DMF so zugetropft, daß die Innentemperatur -15 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird zügig eine Lösung aus 121 ml Benzylbromid  
10 in 870 ml abs. DMF zugetropft und anschließend das Reaktionsgemisch für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von 315 ml Wasser beendet. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in 1,5 l Wasser eingerührt und 3 mal mit jeweils 1 l Ether extrahiert. Die etherischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.  
15 Vak. eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten liefert 105 g 4-Benzylloxy-butan-1-ol als Öl.

##### b) **4-Benzylloxy-1-brom-butan**

Zu der auf -15 °C gekühlten Lösung aus 105 g 4-Benzylloxy-butan-1-ol und 191 g Triphenylphosphin in 1 l Methylenchlorid wird portionsweise 239 g Tetrabrommethan  
20 gegeben und nach beendeter Zugabe 1h bei 0 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeeengt wurde, erfolgt die Aufreinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten. Man erhält 133 g 4-Benzylloxy-1-brom-butan als Öl.

##### c) **1-Benzylloxy-8,8,9,9,9-pentafluor-nonan**

25 Zu einer Suspension von 2,23 g Magnesiumspänen in 58 ml abs. THF werden zunächst bei Raumtemperatur 10% einer Lösung aus 20g 4-Benzylloxy-1-brom-butan in 20 ml abs. THF gegeben. Nach dem Anspringen der Reaktion, welches durch Zugabe von Iod erreicht werden kann, wird die restliche Lösung so zugetropft, daß die Innentemperatur bei 40 °C gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 Stunde  
30 bei Raumtemperatur gerührt bevor vom überschüssigem Magnesium abdekantiert wird und die Lösung in einen Tropftrichter überführt wird. Nun wird diese Lösung

gleichzeitig mit einer Lösung aus 21 g 1,1,1,2,2-Pentafluor-5-iod-pentan in 97 ml abs THF zu einer Lösung aus 555 mg Kupfer(II)chlorid und 350 mg Lithiumchlorid in 58 ml abs. THF bei 0 °C getropft. Es wird noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann das Reaktionsgemisch in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt, 3 mal  
5 mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten liefert 22 g weitgehend aufgereinigtes 1-Benzyloxy-8,8,9,9,9-pentafluor-nonan als Öl.

**d) 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonan-1-ol**

10 16 g 1-Benzyloxy-8,8,9,9,9-pentafluor-nonan werden in 700 ml abs. Methylenchlorid gelöst, mit 18,4 ml N,N-Dimethylanilin bei 0 °C versetzt und 5 Minuten gerührt. Dann fügt man portionsweise 26,4 g Aluminiumtrichlorid zu und erwärmt das Reaktionsgemisch für 45 Minuten auf 50 °C. Zur Aufarbeitung läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur kommen, rührt ihn in 2N Salzsäure ein, extrahiert 3 mal mit  
15 Methylenchlorid, trocknet über Magnesiumsulfat und engt i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 8,6 g 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonan-1-ol als Öl.

**e) 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonyltosylat**

In 26 ml abs. Pyridin löst man 3,0 g 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonan-1-ol, gibt bei 0 °C  
20 3,1 g p-Toluolsulfonylchlorid hinzu und rührt für 1,5 Stunden in der Kälte. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, 3 mal mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten führt zu 4,1 g 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonyltosylat als klarem Öl.

25

**9,9,10,10,10-Pentafluor-decyltosylat**

**a) 5-Benzyloxy-pentan-1-ol**

31,5 g Natriumhydrid (60%ig) werden bei Raumtemperatur portionsweise in 900 ml abs. DMF eingetragen. Zu der auf -20 °C gekühlten Suspension werden 104,8 ml 1,5-  
30 Pentandiol in 450 ml abs. DMF so zugetropft, daß die Innentemperatur -15 °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird zügig eine Lösung aus 121 ml Benzylbromid in 870 ml abs. DMF zugetropft und anschließend das Reaktionsgemisch für 30

Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von 315 ml Wasser beendet. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in 1,5 l Wasser eingerührt und 3 mal mit jeweils 1l Ether extrahiert. Die etherischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.

5 Vak. eingeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten liefert 85 g 5-Benzylxy-pentan-1-ol als Öl.

**b) 5-Benzylxy-1-brom-pentan**

Zu der auf -15 °C gekühlten Lösung aus 85 g 5-Benzylxy-pentan-1-ol und 143 g Triphenylphosphin in 720 ml Methylenchlorid wird portionsweise 179 g

10 Tetrabrommethan gegeben und nach beendeter Zugabe 3h bei 0 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch i. Vak. eingeengt wurde, erfolgt die Aufreinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Methylenchlorid-Gradienten. Man erhält 71 g 5-Benzylxy-1-brom-pentan als Öl.

**c) 1-Benzylxy-9,9,10,10,10-pentafluor-decan**

15 Zu einer Suspension von 2,23 g Magnesiumspänen in 58 ml abs. THF werden zunächst bei Raumtemperatur 10% einer Lösung aus 21,1g 5-Benzylxy-1-brom-pentan in 20 ml abs. THF gegeben. Nach dem Anspringen der Reaktion, welches durch Zugabe von Iod erreicht werden kann, wird die restliche Lösung so zugetropft, daß die Innentemperatur bei 40 °C gehalten wird. Nach ~~beendeter~~ **Zugabe** wird noch 1

20 Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor vom ~~überschüssigem~~ **Magnesium** abdekantiert wird und die Lösung in einen Tropftrichter überführt wird. Nun wird diese Lösung gleichzeitig mit einer Lösung aus 21 g 1,1,1,2,2-Pentafluor-5-iod-pentan in 97 ml abs THF zu einer Lösung aus 555 mg Kupfer(II)chlorid und 350 mg Lithiumchlorid in 58 ml abs. THF bei 0 °C getropft. Es wird noch 1 Stunde bei

25 Raumtemperatur gerührt, dann das Reaktionsgemisch in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung eingerührt, 3 mal mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 26,8 g Rohprodukt, das ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

**d) 9,9,10,10,10-Pentafluor-decan-1-ol**

30 26 g 1-Benzylxy-9,9,10,10,10-pentafluor-decan werden in 1000 ml abs. Methylenchlorid gelöst, mit 28,9 ml N,N-Dimethylanilin bei 0 °C versetzt und 5 Minuten gerührt. Dann fügt man portionsweise 41,1 g Aluminiumtrichlorid zu und



erwärmt das Reaktionsgemisch für 45 Minuten auf 50 °C. Zur Aufarbeitung läßt man den Ansatz auf Raumtemperatur kommen, rührt ihn in 2N Salzsäure ein, extrahiert 3 mal mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Kochzallösung, trocknet über Magnesiumsulfat und engt i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 7,8 g  
5 9,9,10,10,10-Pentafluor-decan-1-ol als Öl.

**e) 9,9,10,10,10-Pentafluor-decyltosylat**

In 8 ml abs. Pyridin löst man 1,0 g 9,9,10,10,10-Pentafluor-decan-1-ol, gibt bei 0 °C  
10 985 mg p-Toluolsulfonylchlorid hinzu und rührt für 2 Stunden in der Kälte.  
Anschließend wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, 3 mal mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten führt zu  
1,5 g 9,9,10,10,10-Pentafluor-decyltosylat als Öl.

15

**N-Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-propyl]-amin**

**a) 3-Iodpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentylsulfid**

Eine Lösung von 22,8 g 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentylsulfid in 500 ml  
20 Ethylmethylketon wird mit 40 g Natriumiodid 5 Stunden bei 100 C Badtemperatur unter Stickstoff gerührt. Dann wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, neutralgewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 30,6 g 3-Iodpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentylsulfid.

**25 b) N-Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-propyl]-amin**

In eine Lösung von 30,6 g 3-Iodpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentylsulfid in 200 ml abs. Tetrahydro-furan werden bei -78 °C Badtemperatur 45 g Methylamin kondensiert und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur sowie 4 Stunden bei 60 C im Druckreaktor gerührt. Zur Öffnung des Reaktors läßt man über Nacht auf Raumtemperatur und dann  
30 auf -78 C abkühlen. Dann läßt man auf Raumtemperatur kommen, überschüssiges Methylamin abdampfen, verdünnt mit Essigester, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und chromatographiert an Kieselgel mit Dichlormethan

/ Methanol. Man erhält 15,7 g N-Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentylthio)-propyl]-amin als Öl.

**N-Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-propyl]-amin**

**a) 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfon**

5 Eine Lösung von 23 g 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentylsulfid in 230 ml Chloroform wird bei 0 °C mit 41,8 g 70 %iger *m*-Chlorperbenzoesäure portionsweise versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumhydrogensulfid-, Natrium-hydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man  
10 erhält 23,8 g reines 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfon als Kristalle vom Schmelzpunkt 74-76 C.

**b) 3-Iodpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfon**

Eine Lösung von 23,5 g 3-Chlorpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfon in 500 ml Ethylmethylketon wird mit 40 g Natriumiodid 5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur  
15 unter Stickstoff gerührt. Dann wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, neutral gewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 30,6 g 3-Iodpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfon als Kristalle vom Schmelzpunkt 88-89°C.

**c) N-Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-propyl]-amin**

20 Eine Lösung von 23,5 g 3-Iodpropyl-4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfon in 200 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei -78°C Badtemperatur 44 g Methylamin kondensiert und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur sowie 4 Stunden bei 60 °C im Druckreaktor gerührt. Zur Öffnung des Reaktors läßt man über Nacht auf Raumtemperatur und dann auf -  
78°C abkühlen. Dann läßt man auf Raumtemperatur kommen, überschüssiges  
25 Methylamin abdampfen, verdünnt mit Essigester, wäscht neutral, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und chromatographiert an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol. Man erhält 14,8 g N-Methyl-[3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentansulfonyl)-propyl]-amin als Kristalle vom Schmelzpunkt 55-57°C.

30

**1-Brom-5-tert.-butyldimethylsilyloxy-pentan**

**a) 5-Brom-1-pentanol**

Zu einer Lösung von 50 g 5-Brompentylacetat in 1,6 l Methanol werden 50 ml konzentrierte Schwefelsäure getropft und die Mischung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 28 g 5-Brom-1-pentanol als Rohprodukt erhalten.

#### b) 1-Brom-5-*tert.*-butyldimethylsilyloxypentan

Eine Lösung von 28 g des rohen 5-Brom-1-pentanol in 144 ml Tetrahydrofuran wird mit 24 g Imidazol versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 30,3 g *tert.*-Butyldimethylchlorsilan in 46 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen, mit Diethylether ausgeschüttelt, die organische Phase 4 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan /Diethylether chromatographiert. Es werden 42 g der Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten.

#### Beispiel 5

##### 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

#### a) 7 $\alpha$ -(5-Chlorpentyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion

Zu einer Suspension von 7,2 g Magnesiumspänen in 100 ml THF werden unter Stickstoff zunächst 20% einer Lösung aus 39 ml 1-Brom-5-chlorpentan in 300 ml THF zugegeben. Nach dem Anspringen der Reaktion, welches durch Zugabe von Iod und Dibrommethan erreicht werden kann, wird die restliche Lösung so zugetropft, daß die Innentemperatur 35 °C nicht überschreitet. In einem zweiten Kolben werden zu einer Suspension von 28,1 g Kupfer(I)iodid in 130 ml THF bei 0 °C 51,2 g Lithiumbromid zugegeben wobei die Innentemperatur auf 40 °C steigt. Ohne Kühlung werden nun 49,4 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-(1H)-pyrimidin-2-on hinzugefügt und 15 Minuten bei 40 °C gerührt. Man erhält eine klare Lösung, die zu der auf -50 °C gekühlten Grignard-Lösung getropft wird. Anschließend wird 15 Minuten bei -30 °C nachgerührt und bei -70°C tropfenweise mit einer Lösung von 25 g 11 $\beta$ -Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion in 260 ml THF, 26 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-(1H)-pyrimidin-2-on und 59 ml Trimethylchlorsilan so versetzt, daß die Innentemperatur -

- 65 °C nicht überschreitet. Es wird 30 Minuten in der Kälte gerührt, dann 34,7 ml Eisessig zugetropft, das Kühlbad entfernt und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 1,5l Wasser gegeben, mit der gleichen Menge Essigester verdünnt, der Niederschlag über Celite abgetrennt, mit Essigester nachgewaschen, die wässrige Phase 3 mal mit Essigester extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 22,1 g 7 $\alpha$ -(5-Chlorpentyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion erhalten.
- 5
- 10 **b) 7 $\alpha$ -(5-Chlorpentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**  
Zu 22,1 g 7 $\alpha$ -(5-Chlorpentyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion in 160 ml wasserfreiem Acetonitril werden bei 80 °C 25,4 g Kupfer(II)bromid und 4,9 g Lithiumbromid in 95 ml wasserfreiem Acetonitril gegeben. Nach 20 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und 200 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft.
- 15 Anschließend wird die Lösung in 750 ml Wasser eingerührt, mit 2N Salzsäure auf pH=6 gebracht, 3 mal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten liefert 14,7 g 7 $\alpha$ -(5-Chlorpentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.
- 20 **c) 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -(5-iodpentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**  
5,0 g 7 $\alpha$ -(5-Chlorpentyl)-11 $\beta$ -fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on werden in 80 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 5,7 g Natriumjodid versetzt und über Nacht bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser eingerührt, 3 mal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.
- 25 Man erhält 6,8 g 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -(5-iodpentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.
- c) 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**  
In eine Lösung von 6,8 g 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -(5-iodpentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -78 °C 5,1 g Methylamin kondensiert und über Nacht bei Raumtemperatur im Druckreaktor gerührt. Nachdem der Druckreaktor bei -20 °C geöffnet wurde, läßt man auf Raumtemperatur kommen,
- 30

um überschüssiges Methylamin abdampfen zu lassen. Anschließend wird die Reaktionslösung in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, 3 mal mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Es werden 6,7 g 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Rohprodukt erhalten.

**d) 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

526 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 127 mg Iodnonan werden in 5 ml wasserfreiem DMF gelöst und 4h bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in halbgesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Präparative Säulenchromatographie liefert 85 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum.

**e) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**  
85 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 25 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel größtenteils im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Kochsalzlösung versetzt, 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Präparative Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol=9/1 + 0,5% Triethylamin als Laufmittel führt zu 33 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum.

25

### Beispiel 6

**11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

**a) 7 $\alpha$ -(6-Chlorhexyl)-11 $\beta$ -fluor-estr-4-en-3,17-dion**

Zu einer Suspension von 6,8 g Magnesiumspänen in 100 ml THF werden unter Stickstoff zunächst 30 ml einer Lösung aus 41 ml 1-Brom-6-chlor-hexan in 270 ml

30

- THF zugegeben. Nach dem Anspringen der Reaktion wird die restliche Lösung so zugetropft, daß die Innentemperatur 35 °C nicht überschreitet. In einem zweiten Kolben werden zu einer Suspension von 26,4 g Kupfer(I)iodid in 120 ml THF bei 0 °C 48,1 g Lithiumbromid zugegeben wobei die Innentemperatur auf 40 °C steigt.
- 5 Ohne Kühlung werden nun 46,4 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-(1H)-pyrimidin-2-on hinzugefügt und 30 Minuten bei 40 °C gerührt. Man erhält eine klare Lösung, die zu der auf -40 °C gekühlten Grignard-Lösung getropft wird. Anschließend wird 30 Minuten bei -30 °C nachgerührt und bei -50°C tropfenweise mit einer Lösung von
- 10 23,5 g 11β-Fluor-estra-4,6-dien-3,17-dion in 230 ml THF, 24,6 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-(1H)-pyrimidin-2-on und 55 ml Trimethylchlorsilan so versetzt, daß die Innentemperatur -40 °C nicht überschreitet. Es wird 1h in der Kälte gerührt, dann 32 ml Eisessig zugetropft, das Kühlbad entfernt und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf 1,5l Wasser gegeben, mit der gleichen Menge Essigester verdünnt, der Niederschlag über
- 15 Celite abgetrennt, mit Essigester nachgewaschen, die wässrige Phase 3 mal mit Essigester extrahiert, mit Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten werden 25,2g
- 20 **7α-(6-Chlorhexyl)-11β-fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**
- Zu 25,2 g 7α-(6-Chlorhexyl)-11β-fluor-estra-4-en-3,17-dion in 175 ml wasserfreiem Acetonitril werden bei 80 °C 28,1 g Kupfer(II)bromid und 5,4 g Lithiumbromid in 105 ml wasserfreiem Acetonitril gegeben. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und 250 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-
- 25 Lösung zugetropft. Anschließend wird die Lösung in 1 Liter Wasser eingerührt, mit 2N Salzsäure auf pH=6 gebracht, 3 mal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-Gradienten liefert 5,7 g 7α-(6-Chlorhexyl)-11β-fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum.
- 30 **c) 11β-Fluor-3-hydroxy-7α-(6-iodhexyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**
- 2,7 g 7α-(6-Chlorhexyl)-11β-fluor-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on werden in 40 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 3,0 g Natriumjodid versetzt und über Nacht bei 90

°C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in Wasser eingerührt, 3 mal mit Essigester extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 3.4 g 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -(6-iodhexyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

**d) 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -[6-(methyl-amino)-hexyl]-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

In eine Lösung von 960 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -(6-iodhexyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 9 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -78 °C 718 mg Methylamin kondensiert und über Nacht bei Raumtemperatur im Druckreaktor

gerührt. Nachdem der Druckreaktor bei -20 °C geöffnet wurde, läßt man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin abdampfen zu lassen.

Anschließend wird die Reaktionslösung in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, 3 mal mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Es werden 763 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -[5-(methyl-amino)-hexyl]-

estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Rohprodukt erhalten.

**e) 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

Eine Lösung von 381 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -[6-(methyl-amino)-hexyl]-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 5 ml Dimethylformamid wird mit 200 mg 8,8,9,9,9-

Pentafluornonyltosylat 2 Stunden bei 100°C Badtemperatur gerührt. Dann wird auf halbgesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol chromatographiert. Man erhält 90 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als als Schaum.

**f) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

89 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 22 mg

Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel größtenteils im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Kochsalzlösung versetzt, 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und

i. Vak. eingeengt. Präparative Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid / Methanol=9/1 als Laufmittel führt zu 53 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D = +32^\circ$  (c=1,0 in Chloroform).

5

#### Beispiel 7

##### **11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

Eine Lösung von 466 mg 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol  
10 in 10 ml 1-Methyl-2-pyrrolidinon wird mit 1,0 g Methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amin 3 Stunden bei 80°C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf gesättigte Natriumchlorid-lösung gegeben, mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Essigester / Methanol chromatographiert. Man erhält 546 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-  
15 (7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D = +39^\circ$  (c=0,5 in CHCl<sub>3</sub>).

#### Beispiel 8

##### **20 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

##### **a) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

880 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-hydroxy-7 $\alpha$ -(5-iodpentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 1,26 g  
25 (3,4,4,5,5,5-Hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amin werden in 20 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf gesättigte Kochsalzlösung gegeben, mit Diethylether extrahiert, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Man erhält 1,86 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Rohprodukt, welches  
30 ohne Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.



**b) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-  
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

1,86 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-  
3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 222  
5 mg Natriumborhydrid vorsichtig versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei  
Raumtemperatur wird der Ansatz in gesättigte Kochsalzlösung gegeben, mit  
Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.  
Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Hexan-Essigester-  
und einem Essigester-Aceton-Gradienten werden 241 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-  
10 [(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17  
 $\beta$ -diol vom Schmelzpunkt 122 °C erhalten,  $[\alpha]_D = +47^\circ$  (c=0,5 in CHCl<sub>3</sub>)

**Beispiel 9**

15 **11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-  
pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

**a) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-brom-pentyl)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-  
17-on**

20

8.4 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-brom-pentyl)-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 90 ml  
Tetrahydrofuran läßt man mit 9.0 ml 3,4-Dihydropyran und 805 mg p-  
Toluolsulfonsäure Hydrat bei Raumtemperatur reagieren. Nach 7 h gibt man 1 ml  
Triethylamin zu, verdünnt mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid-  
25 Lösung neutral und trocknet über Natriumsulfat. Die Chromatographie an Kieselgel  
mit einem Hexan-Essigester-Gradienten ergibt 7.6 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-brom-pentyl)-3-  
(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum.

**b) 11- $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3-tert-butyl-dimethylsilyloxypropyl)-methylamino]-pentyl}-  
30 3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

6.0 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -(5-brompentyl)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 130 ml Dimethylformamid werden bei 100 °C mit 5.7 g 1-N-Methylamino-3-tert-butyl-dimethylsilyloxypropan (hergestellt aus 1-Brom-3-hydroxypropan durch Umsetzung mit tert-Butyl-dimethylsilylchlorid zum 1-Brom-3-tert-butyl-

5 dimethylsilyloxypropan und folgender Reaktion mit Methylamin) umgesetzt. Nach 7 Stunden verdünnt man mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und engt im Vak. ein. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Methanol-Gradienten werden 4.5 g 11- $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3-tert-butyl-dimethylsilyloxypropyl)-methylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-

10 estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Öl erhalten.

**c) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

15 2.3 g 11- $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3-tert-butyl-dimethylsilyloxypropyl)-methylamino]-pentyl}-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 23 ml Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur mit 6 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) umgesetzt. Nach 2 Stunden verdünnt man mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet und engt i. Vak. ein. Die

20 Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Methanol- Gradienten ergibt 1.5 g 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Schaum.

**d) 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl-oxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

25

Zu 710 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(3-hydroxypropyl)-methylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 10 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 1,8 g Pentafluorpentylidiodid, 10 ml 40 proz. Natronlauge und 465 mg

30 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat gegeben. Nach 6 Tagen gibt man das Reaktionsgemisch in Eis / Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet und engt im. Vak. ein. Es werden nach

Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Methanol-Gradienten 123 mg

11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als Öl erhalten.

5

**e) 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl-oxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol**

120 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17-on werden bei  
10 Raumtemperatur in einem Gemisch aus 1 ml Tetrahydrofuran, 0.6 ml Ethanol und 0.3 ml Wasser mit 20 mg Natriumborhydrid reduziert. Nach 1 h verdünnt man mit Essigester, wäscht mit Wasser neutral, engt im Vak. ein und trocknet. Es werden 76 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol als  
15 Rohprodukt erhalten.

**f) 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

20 75 mg 11 $\beta$ -Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol werden in 1 ml Methanol und 0.1 ml Wasser mit 50 mg Oxalsäure bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach 2 Stunden verdünnt man mit Methylenchlorid, wäscht mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral, trocknet und engt im Vak. ein. Das Rohprodukt ergibt  
25 nach Chromatographieren an Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Methanol-Gradienten 25 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum.

**11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol**

660 mg 7 $\alpha$ -(5-Brompentyl)-11 $\beta$ -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 10 ml N-Methylpyrrolidon gelöst, mit 1,2 g Methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amin versetzt und 3  
5 Stunden bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz auf gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit einem Essigester-Methanol-Ammoniak-Gradienten und anschließende  
10 Kristallisation aus Essigester/Methylenchlorid/Hexan liefert 277 mg 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol vom Schmelzpunkt 142-143 °C.

**Herstellung der Ausgangsverbindungen:**

**a) 2-p-Tolyl-ethyltosylat**

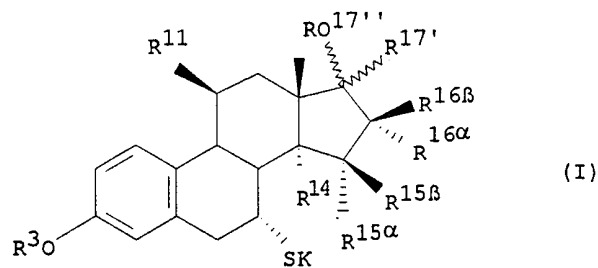
2,8 ml 2-p-Tolyl-ethanol werden bei Eisbadkühlung in 40 ml Pyridin vorgelegt, mit  
15 4,96 g p-Toluolsulfonylchlorid versetzt, 30 Minuten bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in ca. 150g Eis/Wasser langsam eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser mehrfach nachgewaschen, in Methylenchlorid gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 5,8 g 2-p-Tolyl-ethyltosylat, welches ohne  
20 weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

**b) Methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amin**

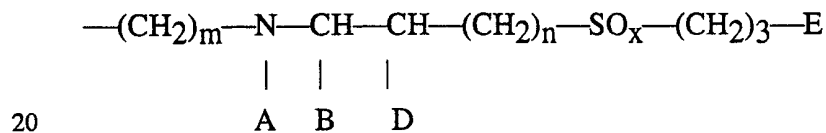
In eine Lösung von 5,8 g 2-p-Tolyl-ethyltosylat in 15 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei -20 °C 9,2 g Methylamin kondensiert und über Nacht im Druckgefäß bei  
Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Druckgefäß bei -20 °C geöffnet wurde, läßt  
25 man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin abdampfen zu lassen. Die Reaktionslösung wird in Ether aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Man erhält 5,39 g Methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amin, welches als Rohprodukt weiter umgesetzt wird.

### Ansprüche

1. Kombinationspräparat aus einem Östrogen und einem Antiöstrogen, dadurch gekennzeichnet, daß das Östrogen aus der Gruppe bestehend aus 17- $\beta$ -Östradiol, 17- $\alpha$ -Ethinylöstradiol, Östriol, Östron, Östronsulfat, Östrogensulfamate, 17- $\alpha$ -Östradiol, Mestranol, Stilbestrol, Estern von 17- $\beta$ -Östradiol, wie z.B. Östradiolvalerat und natürlichen konjugierten Östrogenen ausgewählt ist und daß das Antiöstrogen ein substituiertes 7 $\alpha$ -( $\xi$ -Aminoalkyl)-estratriene der allgemeinen Formel I



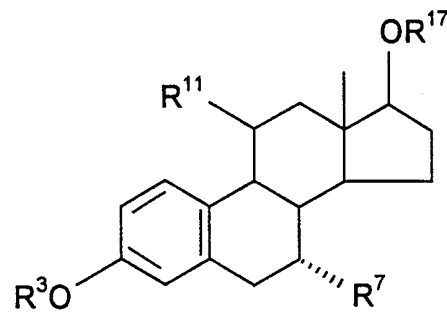
- 15 worin  
die Seitenkette SK einen Rest der Teilformel



- wobei m 4, 5 oder 6,  
n 0, 1 oder 2,  
x 0, 1 oder 2,
- 25 A ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe,  
B und D je ein Wasserstoffatom, oder  
A und B gemeinsam eine Alkylengruppe  $\text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---}$  mit p = 2, 3, 4 oder 5  
und D ein Wasserstoffatom oder  
A und D gemeinsam eine Alkylengruppe  $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$  mit q = 2, 3 oder 4 und  
30 B ein Wasserstoffatom, und  
E ein unsubstituierter oder ein- bis fünffach fluorierter Ethylrest ist, oder  
der terminale Substituent  $\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---E}$  in der Seitenkette durch einen  
gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, der direkt oder über

eine Mono-, Di- oder Trimethylengruppe an das Schwefelatom gebunden ist, ersetzt ist,

- 5  $R^3$  ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Teilformel  $R^{3'}-C(O)-$ , worin  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist,  
 $R^{11}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine Nitrooxygruppe  $-O-NO_2$ ,  
 $R^{14}$ ,  $R^{15\alpha}$ ,  $R^{15\beta}$ ,  $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$  je ein Wasserstoffatom oder  
 $R^{14}$  und  $R^{15\alpha}$  eine zusätzliche Bindung oder eine Methylenbrücke, oder  
10  $R^{15\beta}$  eine Methylgruppe und  $R^{15\alpha}$  ein Wasserstoffatom, oder  
 $R^{15\alpha}$  und  $R^{15\beta}$  jeweils eine Methylgruppe, oder  
 $R^{15\beta}$  und  $R^{16\beta}$  gemeinsam eine Methylenbrücke, oder  
 $R^{16\alpha}$  oder  $R^{16\beta}$  ein Halogenatom oder  
 $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$  gemeinsam eine Methylidengruppe  
15 und die übrigen der Substituenten  $R^{14}$ ,  $R^{15\alpha}$ ,  $R^{15\beta}$ ,  $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$  je ein Wasserstoffatom,  
 $R^{17'}$  in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-,  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-5}$ -Alkinylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe und  
 $R^{17''}$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel  $R^{17'''}-C(O)-$ , worin  
20  $R^{17'''}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist, oder,  
wenn  $R^{17'}$  sich in der  $\alpha$ -Position befindet,  $R^{17'}$  gemeinsam mit  $R^{14}$  eine Ethanobrücke bedeutet,  
mit der Maßgabe, daß, wenn nicht A und B gemeinsam für  $-(CH_2)_p-$  oder A und D  
25 gemeinsam für  $-(CH_2)_q-$  stehen, mindestens einer der Substituenten  $R^{11}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15\alpha}$ ,  $R^{15\beta}$ ,  $R^{16\alpha}$  und  $R^{16\beta}$ , nicht ein Wasserstoffatom ist,  
sowie deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren, ist.
- 30 2. Kombinationspräparat aus einem Östrogen und einem Antiöstrogen, dadurch gekennzeichnet, daß das Östrogen aus der Gruppe bestehend aus 17- $\beta$ -Östradiol, 17- $\alpha$ -Ethinylöstradiol, Östriol, Östron, Östronsulfat, Östrogensulfamate, 17 $\alpha$ -Östradiol, Mestranol, Stilbestrol, Estern von 17 $\beta$ -Östradiol, wie z.B. Östradiolvalerat und natürlichen konjugierten Estrogenen ausgewählt ist und daß das Antiöstrogen ein 11 $\beta$ -  
35 Halogen-7 $\alpha$ -substituiertes Estratrien der allgemeinen Formel II



(II),

5

worin

$R^3$  ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Teilformel  $R^{3'}-C(O)-$ , worin  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist,

10 bedeutet,

$R^7$  einen Rest der Formel  $-A-B-Z-R^{20}$  bedeutet,

worin

A für eine direkte Bindung oder einen Benzylidenrest, wobei die  
15 Methylengruppe an das 7-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, oder einen Phenylrest,

B für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen,  
stehen, und

20

Z für  $-NR^{21}-$  und  $R^{21}$  für eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe stehen,

wobei dann  $R^{20}$ 

ein Wasserstoffatom,

eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylen-Gruppe mit  
25 bis zu 10 Kohlenstoffatomen, oder eine der Gruppierungen

$-D-C_nF_{2n+1}$ , wobei D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-,

Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

-L-CH=CF-C<sub>p</sub>F<sub>2p+1</sub>, wobei L eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und p eine ganze Zahl von 2 bis 7 ist,

-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Aryl, wobei D die bereits angegebenen Bedeutung hat, q 0, 1, 2 oder 3 ist und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,

-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht, bedeutet, oder

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält und gegebenenfalls substituiert ist, bilden, oder

Z für -SO<sub>x</sub>- und x für 0, 1 oder 2 stehen,

wobei R<sup>20</sup> dann

eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylen-Gruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, oder eine der Gruppierungen

-D-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-,

Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

-L-CH=CF-C<sub>p</sub>F<sub>2p+1</sub>, wobei L eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen und p eine ganze Zahl von 2 bis 7 ist,

-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Aryl, wobei D die bereits angegebenen Bedeutung hat, q 0, 1, 2 oder 3 ist und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,



-D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Aryl, wobei D die bereits angegebenen Bedeutung hat, q 0, 1, 2 oder 3 ist und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,  
 -D-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei D und n die bereits angegebenen  
 5 Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht, bedeutet, oder

Z für -NR<sup>31</sup>- steht,

wobei dann R<sup>20</sup> ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkyl-, Alkenyl- oder  
 10 Alkynylrest mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, der durch ein bis drei Heteroatome -O- und -S- und Gruppierungen -NR<sup>32</sup>-, worin R<sup>32</sup> ein Wasserstoffatom oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest ist, unterbrochen und/oder teilweise fluoriert sein kann, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes Aryl- oder Heteroarylrest, ein gegebenenfalls ein- oder  
 15 zweifach substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>-Cycloalkylalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylrest oder ein gegebenenfalls substituiertes Aminoalkylrest, ist, und

20 R<sup>31</sup> ein Rest der Formel -C(O)R<sup>33</sup> oder -CH<sub>2</sub>-R<sup>33</sup> ist,

wobei dann R<sup>33</sup> ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, der durch ein bis drei Heteroatome -O- und -S- und Gruppierungen -NR<sup>32</sup>-, worin R<sup>32</sup> ein  
 25 Wasserstoffatom oder ein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest ist, unterbrochen und/oder teilweise fluoriert sein kann, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes Aryl- oder Heteroarylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>-Cycloalkylalkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest, ein gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiertes Heteroaryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylrest, ein gegebenenfalls  
 30 substituiertes Aminoalkylrest oder ein Biphenylenrest ist,

ausgenommen der Verbindungen

- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-  
pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-  
5 1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 7 $\alpha$ -{5-[(2R)-2-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-estra-  
1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-  
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 10 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-  
pentyl}-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{6-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-  
hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4-trifluormethylphenylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-pentyl}-  
15 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthiomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentansulfinylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 20 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[(2S)-2-(4,4,5,5,5-pentafluorpentansulfonylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

R<sup>11</sup> ein Fluor- oder Chloratom,

- 25 R<sup>17</sup> ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel R<sup>17'</sup>—C(O)—, worin R<sup>17'</sup>  
ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen  
ist.

3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Dosis des Östrogens zu der Dosis des Antiöstrogens 1:5 bis 1:500, vorzugsweise 1:20 bis 1:200, höchstvorzugsweise 1:50 bis 1:100 ist.
- 5
4. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluorpentylthio)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol ist.
- 10 5. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Antiöstrogen ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 15 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra,1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonfluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 20 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -Fluor-7 $\alpha$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 25 4-Biphenyl-N-[6-(11 $\beta$ -fluor-3,17 $\beta$ -dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-7 $\alpha$ -yl)-hexyl]-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid.
6. Verwendung eines Kombinationspräparats nach einem der Ansprüche 1-5 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Hormonsubstitutionstherapie.
- 30

1/5

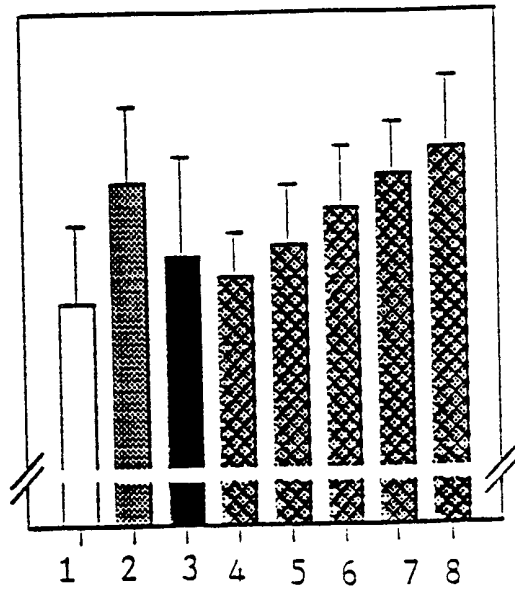


Abb. 1

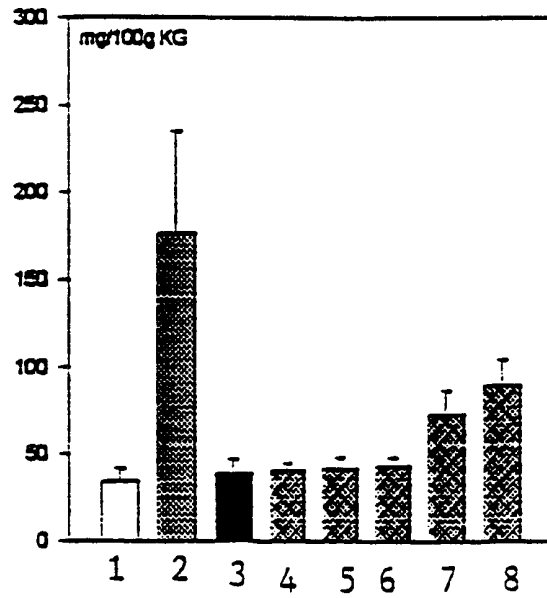


Abb. 2

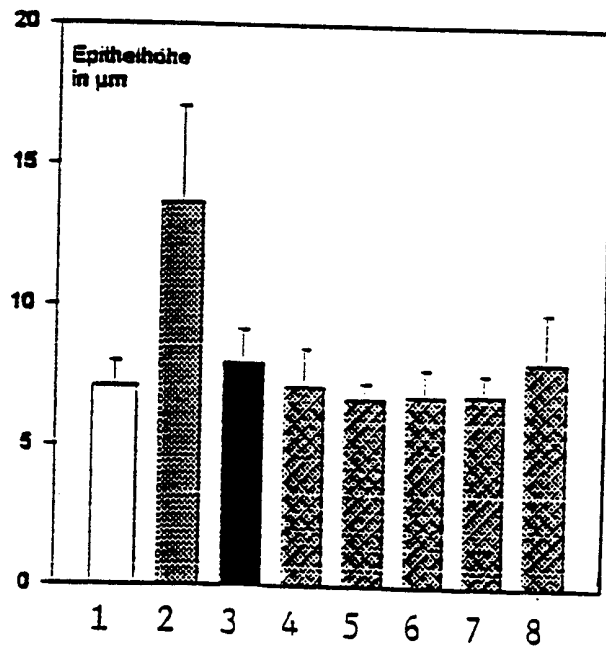


Abb. 3

Abb. 4a

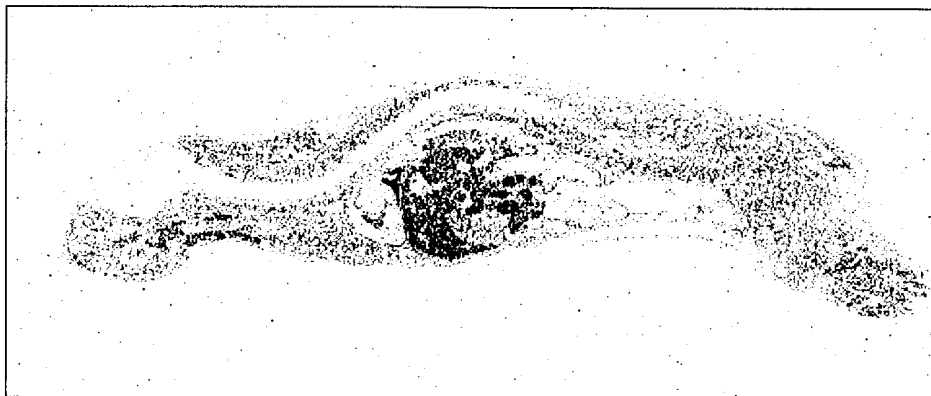


Abb. 4b



Abb. 4a + 4b

Abb. 4c

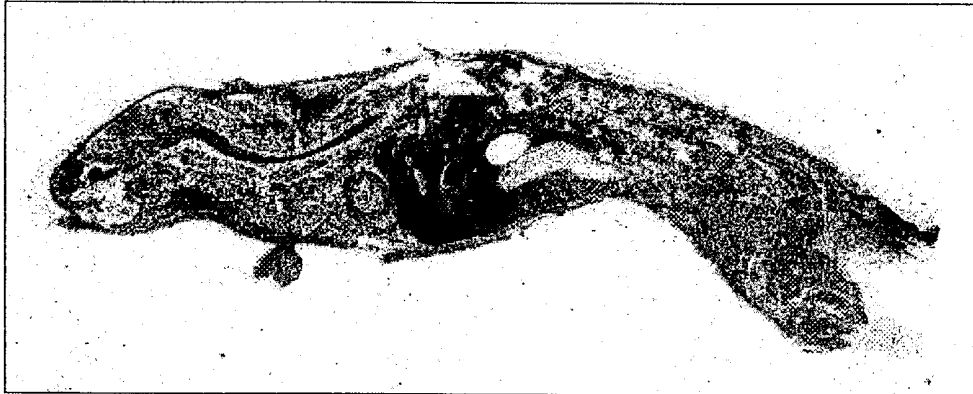


Abb. 4d

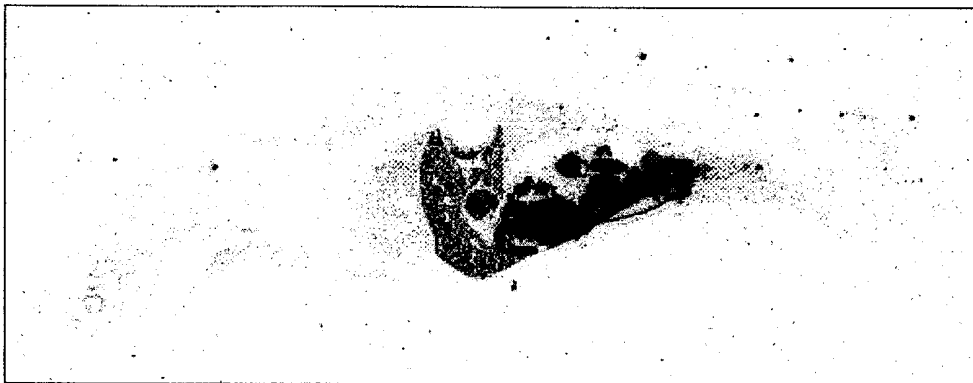


Abb. 4c + 4d



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No <b>PCT/EP 99/01023</b>
--

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 A61K31/565 A61K31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 A61K

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

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 98 07740 A (SCHERING AG) 28 February 1998 see page 9, line 29 - page 10, line 15 see page 11; table see page 13, line 11 - line 19 ---	1-3,6
X	EP 0 138 504 A (ICI PLC) 24 April 1985 Seite 1, 6 - Formeln see page 12, line 28 - page 13, line 12 ---	1,2,6
Y	EP 0 346 014 A (ICI PLC) 13 December 1989 cited in the application see abstract see page 6, line 36 - line 43 see page 4, line 2 - line 9 ---	1-6
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 1999

Date of mailing of the international search report

21/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. national Application No  
PCT/EP 99/01023

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 196 22 457 A (SCHERING AG) 27 November 1997 Seite 2 - Formel see page 3, line 60 - page 4, line 10 -----	1-6
Y	US 5 145 847 A (NISHINO YUKISHIGE ET AL) 8 September 1992 Spalte 1 - Formel see column 2, line 49 - line 57 see column 4; table 1 -----	1-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

ii. national Application No

PCT/EP 99/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9807740      A	28-02-1998	DE 19635525 A	26-02-1998
		AU 4552097 A	06-03-1998
		US 5866560 A	02-02-1999
-----			
EP 0138504      A	24-04-1985	AT 35814 T	15-08-1988
		DE 3472792 A	25-08-1988
		JP 1591278 C	30-11-1990
		JP 2016759 B	18-04-1990
		JP 60097995 A	31-05-1985
		US 4659516 A	21-04-1987
-----			
EP 0346014      A	13-12-1989	AT 109351 T	15-08-1994
		AU 622184 B	02-04-1992
		AU 3592389 A	07-12-1989
		CA 1337591 A	21-11-1995
		DE 68917219 D	08-09-1994
		DE 68917219 T	15-12-1994
		DK 273489 A	07-12-1989
		ES 2057124 T	16-10-1994
		FI 892762 A	07-12-1989
		IE 64368 B	26-07-1995
		IL 90410 A	31-07-1994
		PT 90764 A, B	29-12-1989
		US 5183814 A	02-02-1993
-----			
DE 19622457      A	27-11-1997	AU 3029297 A	05-01-1998
		WO 9745441 A	04-12-1997
		EP 0906332 A	07-04-1999
-----			
US 5145847      A	08-09-1992	DE 3925507 A	31-01-1991
		AU 642150 B	14-10-1993
		AU 5992990 A	31-01-1991
		CA 2022093 A	29-01-1991
		CN 1049015 A	06-02-1991
		DD 295640 A	07-11-1991
		EP 0410554 A	30-01-1991
		JP 3218393 A	25-09-1991
		PT 94833 A	20-03-1991
		-----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/01023

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 6 A61K31/565 A61K31/10

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 A61K

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

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

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 98 07740 A (SCHERING AG) 28. Februar 1998 siehe Seite 9, Zeile 29 - Seite 10, Zeile 15 siehe Seite 11; Tabelle siehe Seite 13, Zeile 11 - Zeile 19 ---	1-3,6
X	EP 0 138 504 A (ICI PLC) 24. April 1985 Seite 1, 6 - Formeln siehe Seite 12, Zeile 28 - Seite 13, Zeile 12 ---	1,2,6
Y	EP 0 346 014 A (ICI PLC) 13. Dezember 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 6, Zeile 36 - Zeile 43 siehe Seite 4, Zeile 2 - Zeile 9 --- -/--	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen       Siehe Anhang Patentfamilie

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
1. Juni 1999	21/06/1999

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/01023

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 196 22 457 A (SCHERING AG) 27. November 1997 Seite 2 - Formel siehe Seite 3, Zeile 60 - Seite 4, Zeile 10 -----	1-6
Y	US 5 145 847 A (NISHINO YUKISHIGE ET AL) 8. September 1992 Spalte 1 - Formel siehe Spalte 2, Zeile 49 - Zeile 57 siehe Spalte 4; Tabelle 1 -----	1-6

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01023

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9807740	A	28-02-1998	DE 19635525 A	26-02-1998
			AU 4552097 A	06-03-1998
			US 5866560 A	02-02-1999
EP 0138504	A	24-04-1985	AT 35814 T	15-08-1988
			DE 3472792 A	25-08-1988
			JP 1591278 C	30-11-1990
			JP 2016759 B	18-04-1990
			JP 60097995 A	31-05-1985
			US 4659516 A	21-04-1987
EP 0346014	A	13-12-1989	AT 109351 T	15-08-1994
			AU 622184 B	02-04-1992
			AU 3592389 A	07-12-1989
			CA 1337591 A	21-11-1995
			DE 68917219 D	08-09-1994
			DE 68917219 T	15-12-1994
			DK 273489 A	07-12-1989
			ES 2057124 T	16-10-1994
			FI 892762 A	07-12-1989
			IE 64368 B	26-07-1995
			IL 90410 A	31-07-1994
			PT 90764 A,B	29-12-1989
			US 5183814 A	02-02-1993
DE 19622457	A	27-11-1997	AU 3029297 A	05-01-1998
			WO 9745441 A	04-12-1997
			EP 0906332 A	07-04-1999
US 5145847	A	08-09-1992	DE 3925507 A	31-01-1991
			AU 642150 B	14-10-1993
			AU 5992990 A	31-01-1991
			CA 2022093 A	29-01-1991
			CN 1049015 A	06-02-1991
			DD 295640 A	07-11-1991
			EP 0410554 A	30-01-1991
			JP 3218393 A	25-09-1991
			PT 94833 A	20-03-1991