



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 82891619 80000000

Folios: 183

Fecha (AMD): 2002-10-18 17:25:28

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 67,703
FECHA : OCTUBRE 8 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6515054	08/10/2002	2,889,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

Solicitud patente
P E T

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
Alexander Hillisch	Lutherstrasse 84	D-07745 Jena, Alemania
Ina Thierne	Siedlung 12	D-07616 Graitschen, Alemania
Walter Elger	Schorlemerallee 12b	D-14195 Berlín, Alemania
Christa Hegele-Hartung	Woellenbeck 101	D-45470 Mülheim a.d. Ruhr, Alemania
Uwe Kollenkirchen	Ferdinandstrasse 7	D-12209 Berlín, Alemania
Karl-Heinrich Fritzemeier	Rabenstrasse 5a	D-13505 Berlin, Alemania
Vladimir Patchev	Iltisweg 16	D-07749 Jena, Alemania

P-CO-73.740 44

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Oktober 2001 (18.10.2001) ✓

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/77139 A1 ✓

(51) Internationale Patentklassifikation: C07J 1/00,
A61K 31/565, C07J 41/00, A61P 5/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04290

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. April 2001 (12.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 19 167.3 12. April 2000 (12.04.2000) DE
60/207.370 26. Mai 2000 (26.05.2000) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETERS, Olaf
[DE/DE]; Am Birnstiel 22, 07745 Jena (DE). HILLISCH,
Alexander [DE/DE]; Lutherstr. 84, 07745 Jena (DE).

THIEME, Ina [DE/DE]; Siedlung 12, 07616 Graitschen
(DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemerallee 12b,
14195 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa
[DE/DE]; Woellenbeck 101, 45470 Mülheim a. d Ruhr
(DE). KOLLENKIRCHEN, Uwe [DE/DE]; Ferdinandstr.
7, 12209 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
[DE/DE]; Rabenstr. 5A, 13505 Berlin (DE). PATCHEV,
Vladimir [BG/DE]; Iltisweg 16, 07749 Jena (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGE-
SELLSCHAFT; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, 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, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 8 β -HYDROCARBYL-SUBSTITUTED ESTRATRIENES FOR USE AS SELECTIVE ESTROGENS

(54) Bezeichnung: 8.BETA.-HYDROCARBYL-SUBSTITUIERTE ESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTRO-
GENE

(57) Abstract: The invention relates to novel 8 β -substituted estratrienes of the general formula (I), wherein R², R³, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ and R^{17'} are defined as in the description and R⁸ represents a straight- or branched-chained, optionally partially or completely halogenated alkyl or alkenyl group with up to 5 carbon atoms, an ethinyl or prop-1-ynyl group. The inventive estratrienes are used as pharmaceutically active substances that have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of rat prostate than to estrogen receptor preparations of rat uterus and which in vivo preferably have a preferential effect on bone material as compared to uterus and/or a pronounced effect with respect to the stimulation of the expression of 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention further relates to the production of these novel compounds, to their use in therapy and to the pharmaceutical forms of administration that contain said novel compounds. The invention further describes the use of said compounds for treating estrogen-deficiency related diseases and conditions and to the use of an 8 β -substituted estratriene structural part in the overall structures of compounds that are characterized by a dissociation in favor of their estrogen effect on the bone as compared to the uterus.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 8 β -substituierten Estratriene der allgemeinen Formel (I): worin R², R³, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ und R^{17'} die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest bedeutet, als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Die Erfindung beschreibt ferner die Verwendung von diesen Verbindungen zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände sowie die Verwendung eines 8 β -substituierten Estratrien-Strukturteils in Gesamtstrukturen von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

WO 01/77139 A1

Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT2a-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebe selektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

Etablierte Estrogentherapien zur Behandlung von hormondefizienzbedingten Beschwerden und die protektive Wirkung von Estrogenen auf Knochen, Gehirn, Gefäß und andere Organsysteme.

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondefizienzbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady et al. 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Ebenso ist gut dokumentiert, daß die Estrogenersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).

Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48

(Suppl 7): S36-S41), eine schützende Wirkung auf Gehirnfunktionen, wie Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8-S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21-S26), sowie gegen hormondefizienzbedingte Stimmungsschwankungen (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16-S20).

Weiterhin hat sich Estrogensersatztherapie als effektiv hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von Kolonrektalkarzinom erwiesen (Calle EF et al., 1995, J Natl Cancer Inst 87: 517-523).

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiol-valerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagen-haltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotrophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten 'Selective Estrogen Receptor Modulators' (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps 'ER α '. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter

postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ER β)

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93:5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). So überwiegt ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, während in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Im Gehirn wurden Areale identifiziert, in denen jeweils nur einer der beiden ER-Subtypen exprimiert wird (Shugrue et al. (1996), Steroids 61: 678-681; Li et al. (1997), Neuroendocrinology 66:63-67). ER β wird u.a. in Arealen exprimiert, denen Bedeutung für kognitive Prozesse und 'Stimmung' zugewiesen wird (Shugrue et al. 1997, J Comparative Neurology 388:507-525).

Molekulare Targets für ER β in diesen Gehirnarealen könnten der 5HT $2a$ -Rezeptor und der Serotonintransporter sein (G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press). Der Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist an der Regulation einer Vielzahl von Prozessen beteiligt, die in der Menopause beeinträchtigt sein können. Insbesondere die Effekte der Menopause auf Stimmung und Kognition werden mit dem serotonergen System in Verbindung gebracht. Estrogensatztherapie hat sich als effektiv hinsichtlich Behandlung dieser Estrogenfizienz-bedingten Beschwerden erwiesen, möglicherweise durch Modulation von Serotoninrezeptor- und -Transporterexpression.

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER β -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den

Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ER β Organfunktionen regulieren. Daß ER β in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β -(β ERKO)-Knockout-Mäusen: Ovariectomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER β .

Beobachtungen an β ERKO-Mäusen liefern einen Hinweis auf eine Funktion von ER β in Prostata und Blase: bei älteren männlichen Mäusen treten Symptome von Prostata- und Blasenhyperplasie auf (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Außerdem weisen weibliche (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90:11162-11166) und männliche ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) sowie weibliche β ERKO-Mäuse (Krege JH, 1998) Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt.

Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER β verglichen mit ER α im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper et al. beschrieben (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Eine selektive Wirkung von subtypspezifischen Liganden des Estrogenrezeptors auf estrogensensitive Parameter in vivo wurde bisher nicht gezeigt.

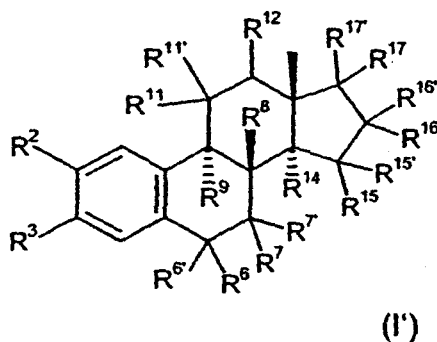
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die Verbindungen sollen in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als

27

an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine höhere Potenz hinsichtlich Protektion gegen hormondefizienz-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT2a-Rezeptor und -transporter aufweisen.

Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben formulierte pharmakologische Profil, bessere estrogen Wirkung am Knochen als am Uterus, besitzen.

Erfindungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung der 8 β -substituierten Estra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I'



worin

- R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom;
ein Rest R¹⁸- oder R¹⁸-O-, wobei R¹⁸ ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe;

eine Gruppe $R^{19}SO_2-O-$, worin R^{19} eine $R^{20}R^{21}N-$ Gruppe ist, wobei R^{20} und R^{21} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen $C_1 - C_5$ - Alkylrest, eine Gruppe $C(O)R^{22}$, worin R^{22} einen gegebenenfalls substituierten, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten $C_3 - C_7$ - Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten $C_4 - C_{15}$ - Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten;

R^3 eine Gruppe $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ oder $-O-C(O)R^{22}$, mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung, wobei für R^{18} zusätzlich ein Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R^6 und R^7 je ein Wasserstoffatom oder zusammen eine zusätzliche Bindung;

$R^{6'}$ und $R^{7'}$ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ oder $-R^{22}$, mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;

R^8 einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;

R^9 ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder gemeinsam mit R^{11} eine zusätzliche Bindung;

R^{11} ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R^9 oder zusammen mit R^{12} eine zusätzliche Bindung;

R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten (F, Cl) Kohlenwasserstoffrest, der eine maximale lineare Kettenlänge von 4 Kohlenstoffatomen aufweist, oder eine Gruppe -X- R^{18'}, worin X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R^{18'} ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist;

R¹² ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁴ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁵ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁴ oder zusammen mit R¹⁶ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁶ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁵ eine zusätzliche Bindung;

R^{15'} und R^{16'} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R¹⁷ und R^{17'} je ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; oder

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten,

zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 9, 11, 15, 16 und 17 können jeweils in der α - oder β -Position stehen.

Gemäß einer Variante der Erfindung werden vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formel I' verwendet,

worin

R^2 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxygruppe

R^3 eine Gruppe R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung, wobei für R^{18} zusätzlich ein Aryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R^6 und R^7 je ein Wasserstoffatom;

$R^{6'}$ ein Wasserstoffatom, ein Hydroxygruppe, eine Gruppe R^{22} in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- oder -R²², mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung,

R^8 einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;

- R⁹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;
- R¹¹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R⁹ eine zusätzliche Bindung;
- R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten (F, Cl) Kohlenwasserstoffrest, der eine maximale lineare Kettenlänge von 4 Kohlenstoffatomen aufweist, oder eine Gruppe -X-R^{18'}, worin X ein Schwefelatom ist und R^{18'} ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist;
- R¹², R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ jeweils ein Wasserstoffatom;
- R^{16'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;
- R¹⁷ und R^{17'} jeweils ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; sowie
- R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten.

Eine weitere bevorzugte Variante der vorliegenden Erfindung sieht die Verwendung solcher Verbindungen der allgemeinen Formel I' vor,

worin

- R^2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom oder eine Hydroxygruppe,
- R^3 eine Gruppe R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- oder $-O-C(O)R^{22}$, mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung, wobei für R^{18} zusätzlich ein Aryl- oder Aralkylrest stehen kann;
- R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom;
- $R^{6'}$ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,
- $R^{7'}$ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom, eine Gruppe R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- oder $-R^{22}$, mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;
- R^8 einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;
- R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R^{11} eine zusätzliche Bindung;
- $R^{11'}$ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom, eine gesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine Gruppe $-X-R^{18'}$, worin X ein Schwefelatom ist und $R^{18'}$ eine gesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_3 -Alkylgruppe, eine Chormethyl- oder Chlorethylgruppe;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} und R^{16} jeweils ein Wasserstoffatom;

10
10

R16' ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom oder eine Gruppe R¹⁸-O oder -R²², mit R¹⁸ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R17 und R17' jeweils ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; oder

R17 und R17' gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten:

Gemäß einer weiteren Variante kommen 8β-substituierte Estra-1,3,5(10)-trien-derivate der allgemeinen Formel I' zur Verwendung, worin

R^{6'}, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'} und R¹⁶ jeweils für ein Wasserstoffatom oder R^{6'}, R^{7'}, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'} und R¹⁶ jeweils für ein Wasserstoffatom sowie R⁹ und R¹¹ zusammen für eine zusätzliche Bindung stehen und alle anderen Substituenten die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

Wenn die Estratrien-derivate der allgemeinen Formel I' weitere Doppelbindungen im B-, C- und/oder D-Ring enthalten, dann ist vorzugsweise in der Position 9(11), 14(15) oder 15(16) eine Doppelbindung oder sind in den Positionen 9(11) und 14(15) bzw. 15(16) zwei Doppelbindungen vorhanden.

Eine weitere Variante der Erfindung sind Estratrien-derivate der allgemeinen Formel I'

worin

R^{17} und $R^{17'}$ eine Gruppe R^{18} -O- und eine Gruppe R^{18} -; eine Gruppe R^{18} - und eine Gruppe $-O-C(O)R^{22}$, mit R^{18} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;
ist.

Von diesen letztgenannten sind wiederum solche Gonatrien-derivate bevorzugt
worin

R^{17} und $R^{17'}$ eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine $C_1 - C_4$ -Alkyl- oder $C_2 - C_4$ -Alkenylgruppe
ist

und insbesondere bevorzugt diejenigen
worin

R^{17} und $R^{17'}$ eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe
ist.

Schließlich besteht eine Ausführungsform darin, daß $R^{16'}$ für eine Gruppe R^{18} -O- oder $R^{19}SO_2$ -O- mit R^{18} und R^{19} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung steht, R^{17} und $R^{17'}$ je für ein Wasserstoffatom steht sowie alle anderen Substituenten die in der allgemeinen Formel I' angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer der folgenden Verbindungen

44

8 β -Methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol
3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol
3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Ethyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Vinyl-estradiol-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3,17-disulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3-(N-acetyl)-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-acetat
8 β -Vinyl-estriol
8 β -Vinyl-estriol-3-sulfamat
8 β -Methyl-estron-3-sulfamat
8 β -Methyl-estriol
8 β -(Prop-(Z)-enyl)-estradiol
8 β -(n-Propyl)-estradiol
8 β -Ethinyl-estradiol
17 α -Ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
17 α -Methyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
16 α -Fluor-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Vinyl-estradiol-diacetat

8 β -Methyl-estradiol-diacetat

8 β -Vinyl-estradiol-17-valerianat

17 β -Acetoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

8 β -Vinyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -Ethyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Weitere Ausgestaltungsmöglichkeiten der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Neben der vorstehenden Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I' betrifft die Erfindung auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I selbst. Das sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I' ausgenommen der Verbindungen der allgemeinen Formel I', worin

R³ eine Hydroxy-, Methoxy- oder Acetylgruppe ist, und gleichzeitig

R² ein Wasserstoffatom,

R⁶, R^{6'}, R⁷ und R^{7'} jeweils ein Wasserstoffatom;

R⁸ eine Methylgruppe,

R⁹ ein Wasserstoffatom oder

R⁹ und R¹¹ zusammen eine zusätzliche Bindung,

R^{11'} und R¹² jeweils ein Wasserstoffatom,

R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ und R^{16'} jeweils ein Wasserstoffatom, sowie

R¹⁷ und R^{17'} für eine β -Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom; für eine β -(2-Bromacetyl)oxygruppe und ein Wasserstoffatom; für eine β -Acetylgruppe und ein Wasserstoffatom; eine β -Carboxylgruppe und ein Wasserstoffatom; oder

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam ein Sauerstoffatom darstellen.

Diese aus dem Umfang der allgemeinen Formel I' disclaimten Gruppe von Verbindungen ist bereits aus den folgenden Patent- und Literaturstellen bekannt:

12
12

FR M2743

Los, Marinus; US 3806546

Los, Marinus; US 3736345

Los, Marinus; US 3681407

Los, Marinus; US 3501530

Nagata, Wataru; Itazaki, Hiroshi; JP 45024573

Nagata, Wataru; Itazaki, Hiroshi; Takegawa, Bunichi; JP 45024139

Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004060

Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004059

Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004058

Sakai, Kiyoshi; Amemiya, Shigeo; Chem. Pharm. Bull. (1970), 18(3), 641-3

Yoshioka, Kouichi; Goto, Giichi; Hiraga, Kentaro; Miki, Takuichi; Chem. Pharm. Bull. (1973), 21(11), 2427-31

Tori, K.; Editor(s): James, Vivian H. T; Horm. Steroids, Proc. Int. Congr., 3rd (1971), Meeting Date 1970, 205-13

Tsukuda, Yoshisuke; Sato, Tomohiro; Shiro, Motoo; Koyama, Hirozo; J. Chem. Soc. B (1969), (4), 336-41

Tsukuda, Yoshiko; Itazaki, Hiroshi; Nagata, Wataru; Sato, Tomohiro; Shiro, Motoo; Koyama, Hirozo; Chem. Ind. (London) (1967), (48), 2047-8

Nakai, Hisayoshi; Koyama, Hirozo; Acta Crystallogr. (1967), 23(4), 674.

Eine selektive estrogene Wirkung und die Verwendung der bekannten Verbindungen im Sinne vorliegender Erfindung ist bisher aber nicht beschrieben.

Die bereits bekannten Estratriene sind meist als Intermediate, als Estrogene im herkömmlichen Sinne oder zur Verwendung in analytischen Verfahren beschrieben.

In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' kann für ein Halogenatom immer ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom stehen; ein Fluoratom ist jeweils bevorzugt. Für die 11 β -Position ist insbesondere auch ein Chloratom als Substituent zu nennen.

Insbesondere handelt es sich bei den Kohlenwasserstoffresten, die teilweise oder vollständig halogeniert sein können, um fluorierte Reste.

Der Kohlenwasserstoffrest R^{18} ist beispielsweise ein Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexylrest.

Die Alkoxygruppen OR^{18} in den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' können jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Vertreter für die C_1 - C_5 -Alkylreste R^{20} und R^{21} sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffreste R^{22} mit 1 bis max. 10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl und Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.

Als perfluorierte Alkylgruppen⁺ seien beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 6,6,6,5,5,4,4,3,3-Nonafluorhexyl etc..

Als C_3 - C_7 -Cycloalkylgruppe ist eine Cyclopropyl-, butyl-, pentyl-, hexyl- oder heptylgruppe zu nennen

Ein C_4 - C_{15} -Cycloalkylalkylrest weist 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil auf; typische Vertreter sind die direkt vorstehend genannten Cycloalkylgruppen. Der Alkylteil weist bis zu 8 Kohlenstoffatome auf.

Als Beispiele für einen C_4 - C_{15} -Cycloalkylalkylrest seien die Cyclopropylmethyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclopentylpropylgruppe etc. genannt.

Beim einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.

Aryl schließt immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Bei einem Aralkylrest handelt es sich um einen Rest, der im Ring bis 14, bevorzugt 6 bis 10, C-Atome und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4, C-Atome enthält. So kommen als Aralkylreste beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

Die Alkylgruppen bzw. Kohlenwasserstoffreste können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C₁-C₄-Alkoxygruppen.

Mit einem C₂-C₅-Alkenylrest ist in erster Linie ein Vinyl- oder Allylrest gemeint.

Weitere Varianten der Erfindung sehen eine oder mehrere, gegebenenfalls konjugierte, Doppelbindungen in den Ringen B, C und D des Estratrien-Gerüsts vor, und zwar eine oder mehrere Doppelbindungen in den Positionen 6, 7; 7, 8; 9, 11; 11, 12; 14, 15 sowie 15, 16. Bevorzugt ist dabei eine Doppelbindung in der Position 7, 8 oder in der Position 11, 12 oder zwei Doppelbindungen in den Positionen 6, 7 und 8, 9 (d.h. zusammen mit dem aromatischen A-Ring wird das Naphthalinsystem ausgebildet).

Eine oder mehrere Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3, 16 und 17 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₁₄-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.

Die Veresterung mit Essigsäure, Valeriansäure oder Pivalinsäure ist bevorzugt.

Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.

Aromatische Carbonsäuren: Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.

Die Veresterung mit Benzoesäure ist bevorzugt.

Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin, β -Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc..

Die Veresterung mit β -Alanin ist bevorzugt.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen:

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

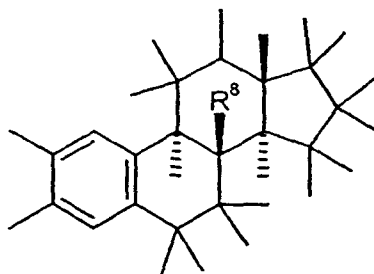
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

24
14

8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Ethyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Vinyl-estradiol-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3,17-disulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3-(N-acetyl)-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-acetat
8 β -Vinyl-estriol
8 β -Vinyl-estriol-3-sulfamat
8 β -Methyl-estron-3-sulfamat
8 β -Methyl-estriol
8 β -(Prop-(Z)-enyl)-estradiol
8 β -(n-Propyl)-estradiol
8 β -Ethinyl-estradiol
17 α -Ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
17 α -Methyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
16 α -Fluor-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Vinyl-estradiol-diacetat
8 β -Methyl-estradiol-diacetat
8 β -Vinyl-estradiol-17-valerianat
17 β -Acetoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
8 β -Vinyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Ethinyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung des Strukturteils der Formel II (8 β -subst.-Estra-1,3,5(10)trien-Strukturteil)



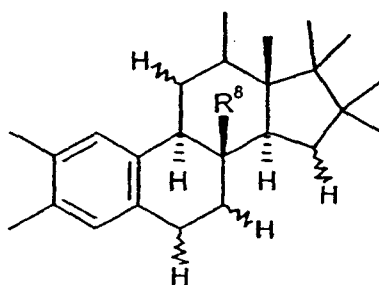
(II)

worin R^8 -einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest darstellt, als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen, und insbesondere als Bestandteil der Gesamtstruktur solcher Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

Zusätzlich zum aromatischen A-Ring können im B-, C- und/oder D-Ring in den Positionen 6(7); 9(11); 11(12); 14(15) sowie 15(16) eine oder mehrere Doppelbindungen vorhanden sein.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 11, 15, 16 und können jeweils in der α - oder β -Position stehen.

Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung solche Strukturteile der allgemeinen Formel II'



(II')

worin R⁸ einen gerad- oder verzweigtkettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest darstellt.

Desgleichen können diese Strukturteile zusätzlich zum aromatischen A-Ring eine oder mehrere Doppelbindungen im B-, C- und/oder D-Ring aufweisen.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 11, 15, 16 und 17 können wiederum jeweils in der α - oder β -Position stehen.

Die erfindungsgemäßen Ester der 8 β -substituierten Estratriene weisen als Prodrugs Vorteile gegenüber den unveresterten Wirkstoffen hinsichtlich ihres Applikationsmodus, ihrer Wirkungsart, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer auf.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorteile weisen auch die erfindungsgemäßen Sulfamate der 8 β -substituierten Estratriene auf. Diesbezügliche Effekte wurden bereits bei anderen Steroid-Sulfamaten beschrieben (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395 - 403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575 - 589 (1998)).

In der vorliegenden Patentanmeldung werden Steroide, denen das 8 β -substituierte Estra-1,3,5(10)trien-Gerüst zugrunde liegt, zur Behandlung von Estrogenrezeptor β -vermittelten Krankheiten und Zuständen als selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo vorzugsweise eine Dissoziation beispielsweise hinsichtlich Knochen- im Vergleich zu Uteruswirkung aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken diese Substanzen knochenprotektiv ohne den Uterus zu stimulieren.

Weiterhin können die Substanzen bei der männlichen Ratte protektive Wirkung gegen Orchiektomie-induzierten Knochenmasseverlust aufweisen, ohne die Sekretion der Hypophysenhormone LH und FSH zu hemmen. Im gleichen Dosisbereich ist ihre Leberwirkung gering.

Die Substanzen üben außerdem estrogenartige Wirkung auf das Gefäßsystem und Gehirnfunktionen aus. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprostata- verglichen mit dem Rattenuterus-Estrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor und -transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Daher werden Prozesse, an deren Regulation der Neurotransmitter Serotonin beteiligt ist, günstig beeinflusst und die erfindungsgemäßen Verbindungen üben insbesondere auf die Stimmung und Kognition einen günstigen Einfluß aus.

Sie können als Estrogene in dem in der WO 97/45125 beschriebenen Sinne für die Herstellung von Medikamenten zur Beeinflussung der Spiegel von Serotonin bzw. von Serotonin mRNA beim Menschen verwendet werden.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen 8 β -substituierten Estra-1,3,5(10)triene als selektive Estrogene zur Behandlung verschiedener Zustände und Krankheiten, die durch einen höheren Gehalt an Estrogenrezeptor β als Estrogenrezeptor α im entsprechenden Zielgewebe oder -organ gekennzeichnet sind, geeignet sind.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I' zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

16/16

Die im vorliegenden Patent beschriebenen neuartigen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Antiöstrogenen oder Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Kombination der selektiven Estrogene mit ER α -selektiven Antiöstrogenen, oder mit Antiöstrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d.h. die die Bluthirnschranke nicht passieren.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondefizienzbedingte Gemütskrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet. Hierzu gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen und andropausalen Männern, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten behandelt wurden.

Die Verbindungen sind auch zur Linderung der Symptome der Andropause und Menopause, d.h. zur männlichen und weiblichen Hormonersatz-Therapie (HRT), und zwar sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung, weiterhin zur Behandlung der mit einer Dysmenorrhoe einhergehenden Beschwerden sowie zur Behandlung der Akne geeignet.

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, zur Hemmung der Proliferation der arteriellen Glattmuskelzellen, zur Behandlung des primären pulmonaren Bluthochdrucks und zur Vorbeugung gegen hormondefizienzbedingte neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimersche Krankheit, sowie hormondefizienzbedingte Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar.

Weiterhin sind die Substanzen zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis, einsetzbar.

Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostatischer Erkrankungen Verwendung finden..

Die Verbindungen können auch in Kombination mit dem natürlichen Vitamin D3 oder mit Calcitriol-Analoga für den Knochenaufbau oder als unterstützende Therapie zu Therapien, welche einen Knochenmassenverlust verursachen (beispielsweise eine Therapie mit Glucocorticoiden, Chemotherapie) eingesetzt werden.

Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I' in Verbindung mit Progesteronrezeptor-Antagonisten verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatz-Therapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I' schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen. Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosiseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 200 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I'.

22
17

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I' beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I' auch mit Liposomen verkapselt werden.

Methoden

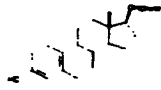
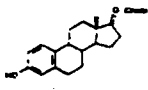
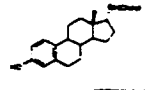
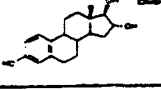
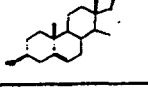
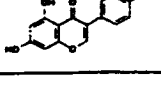
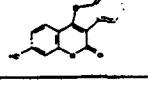
Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von 3H-Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) mit einigen Modifikationen wie bei Fuhrmann et al. (1995) beschrieben (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

Die im vorliegenden Patent beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen ER β und ER α von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α - Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androsten- -diol		6	17	3	0.1	5	50
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Verbindung D)

sowie für die erfindungsgemäßen Verbindungen

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (A)

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (B)

8 β -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C) und

8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (E).

29
19

Tabelle 2

Verbindung	RBA Rattenuterus	RBA Rattenprostata
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (A)	1	83
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (B)	0.7	63
8 β -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C)	0.9	5
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (D)	1.3	67
8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (E)	<0.3	7

Die Verbindungen A, B, C, D und E zeigen eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus.

Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testssystems' hinsichtlich gewebeSelektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo vorzugsweise hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprostata- verglichen mit dem Rattenuterus-Estrogenrezeptor sind außerdem potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor und -transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung.

Knochenuntersuchungen

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels

pQCT (Quantitative Computertomographie). Die Messungen werden im Abstand von 4 - 6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt.

Durch die Ovariectomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. 400 mg $\text{Ca}^{2+}/\text{cm}^3$ auf ca. 300 mg $\text{Ca}^{2+}/\text{cm}^3$. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

In vivo spiegelt sich die höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus vorzugsweise in deutlich niedrigeren Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen wider, die eine 50%ige Knochenprotektion bewirken im Vergleich zu den Mengen, die eine 50%ige Uterusstimulation bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovariectomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovariectomie im Unterschied zu sham-operierten, intakten Tieren meßbar ist.

Die Gefäßwirkung der erfindungsgemäßen Estrogene wird im Modell der ApoE-Knockout-Maus, wie von R. Elhage et al., 1997, beschrieben, sowie im Modell der ballonkatheterinduzierten Gefäßschädigung (Restenosemodell) ermittelt (Elhage R. et al. 1997, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 17: 2679-2684).

Zum Nachweis der Wirkung von Estrogenen auf die Gehirnfunktion wird die Oxytocin-, Oxytozinrezeptor- oder Vasopressin-mRNA-Expression als Surrogatparameter verwendet (Hrabovszky E et al. 1998, Endocrinology 1339: 2600-2604). Ovariectomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird bestimmt und der Oxytocin-, Oxytozinrezeptor- oder Vasopressin-mRNA Spiegel wird mittels in situ Hybridisierung an geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED_{50} -Werte hinsichtlich Stimulierung von Uteruswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt.

Eine andere Möglichkeit, die dissoziierte Estrogenwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen in vivo nachzuweisen, besteht darin, nach Einmalapplikation der Substanzen bei Ratten Effekte auf die Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor- und Serotonintransporter-Protein- und mRNA-Level in ER β -reichen Gehirnarealen zu vermessen. Vergleichend zum Effekt auf Serotoninrezeptor- und Transporterexpression wird der Effekt auf die LH-Sekretion gemessen. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprosta- verglichen mit dem Rattenuterusestrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor- und transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Die Dichte von Serotoninrezeptor und -Transporter wird an Gehirnschnitten mittels radioaktiver Liganden, die entsprechende mRNA mittels in situ Hybridisierung bestimmt. Die Methode ist in der Literatur beschrieben: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press.

In Übereinstimmung mit ihrer stärkeren Bindung an den Rattenprostata- im Vergleich zum Rattenuterus-Estrogenrezeptor führen die erfindungsgemäßen Substanzen A, B, C, D und E zu einer erhöhten Expression des Serotoninrezeptors und transporters.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I (bzw. I') werden wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I' erhalten.

Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an den Kohlenstoffatomen 6, 7, 11, 15, 16 und 17 als α,β -Stereoisomere vorliegen. Bei der Herstellung der Verbindungen gemäß den beschriebenen Verfahren fallen die Verbindungen meist

als Gemische der entsprechenden α,β -Isomeren an. Die Gemische lassen sich beispielsweise durch chromatographische Verfahren trennen.

Gemäß der allgemeinen Formel I mögliche Substituenten können bereits in der endgültigen Form oder in Form eines Vorläufers schon im Ausgangsprodukt, einem bereits dem gewünschten Endprodukt entsprechend substituierten Estron, vorhanden sein.

So ist die Einführung eines Substituenten bzw. reaktiven Vorläufers am Kohlenstoffatom 7 durch nukleophile Addition des Substituenten bzw. Vorläufers an ein 6-Vinylsulfon möglich (DE 42 18 743 A1). Hierbei werden in unterschiedlichen Anteilen, abhängig von den Reaktionspartnern und den gewählten Reaktionsbedingungen, 7α - und 7β -substituierte Verbindungen erhalten, die sich beispielsweise durch chromatographische Verfahren trennen lassen.

17-Substituenten werden, ebenfalls nach bekannten Verfahren, durch nukleophile Addition des gewünschten Substituenten oder eines reaktiven Vorläufers davon, eingeführt und gegebenenfalls weiter aufgebaut.

Die erfindungsgemäßen 8β -substituierten Estratrien-Carbonsäureester werden in Analogie zu ebenfalls bekannten Verfahren aus den entsprechenden Hydroxysteroiden hergestellt (siehe z.B. Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen; A. Kleemann, J. Engel', Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978. Arzneimittel, Fortschritte 1972 bis 1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (Hrsg.), VCH 1987, S. 773-814).

Die erfindungsgemäßen Estratrien-Sulfamate sind in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Hydroxy-Steroiden durch Veresterung mit Sulfamoylchloriden in Gegenwart einer Base zugänglich (Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710 - 717 (1996)).

Nachfolgende Acylierung der Sulfamidgruppe führt zu den erfindungsgemäßen (N-Acyl)sulfamaten, für die bereits im Falle der Abwesenheit eines 8-Substituenten pharmakokinetische Vorteile nachgewiesen wurden (vgl. DE 195 40 233 A1).

21

Die regioselektive Veresterung von polyhydroxylierten Steroiden mit N-substituierten und N-unsubstituierten Sulfamoylchloriden erfolgt nach partiellem Schutz derjenigen Hydroxylgruppen, die unverestert bleiben sollen. Als Schutzgruppen mit hierfür geeigneter selektiver Reaktivität haben sich Silylether erwiesen, da diese unter den Bedingungen der Sulfamatbildung stabil sind und die Sulfamatgruppe intakt bleibt, wenn die Silylether zur Regenerierung der restlichen im Molekül noch enthaltenen Hydroxylgruppe(n) wieder abgespalten werden (Steroids 61, 710 – 717 (1996)).

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Sulfamate mit einer oder mehreren zusätzlichen Hydroxylgruppen im Molekül ist auch dadurch möglich, daß man von geeigneten Hydroxy-Steroidketonen ausgeht. Zunächst werden, je nach Zielstellung, eine oder mehrere vorhandene Hydroxylgruppen einer Sulfamoylierung unterworfen. Dann können die Sulfamatgruppen gegebenenfalls mit einem gewünschten Acylchlorid in Gegenwart einer Base in die betreffenden (N-Acyl)sulfamate überführt werden. Die nunmehr vorliegenden Oxosulfamate oder Oxo-(N-acyl)sulfamate werden durch Reduktion in die entsprechenden Hydroxysulfamate bzw. Hydroxy-(N-acyl)sulfamate umgewandelt (Steroids 61, 710 – 717 (1996)). Als geeignete Reduktionsmittel kommen Natriumborhydrid und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Frage.

Funktionalisierungen am Kohlenstoffatom 2 sind beispielsweise durch elektrophile Substitution nach vorheriger Deprotonierung der Position 2 des entsprechenden 3-(2-Tetrahydropyranyl)- oder 3-Methylethers mit einer Lithium-Base (z. B. Methyllithium, Butyllithium) möglich. So kann zum Beispiel ein Fluoratom durch Umsetzung des C-H-aktivierten Substrats mit einem Fluorierungsreagenz wie N-Fluormethansulfonimid (WO 94/24098) eingeführt werden.

Die Einführung variabler Substituenten in die Ringe B, C und D des Estratriengerüsts kann prinzipiell nach der dem Fachmann bekannten chemischen Lehre erfolgen, mit der die entsprechenden, in 8-Stellung nicht substituierten Estratrienderivate hergestellt werden (siehe unter anderem: Steroide, L.F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim / Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried, J.A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F.J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1990). Das betrifft

beispielsweise die Einführung von Substituenten, wie Hydroxyl- oder Alkyloxygruppen, Alkyl, Alkenyl- oder Alkynylgruppen oder Halogen, insbesondere Fluor.

Substituenten gemäß der allgemeinen Formel I können aber auch auf der Stufe der bereits in 8-Stellung substituierten Estratriene eingeführt werden. Dies kann insbesondere bei Mehrfachsubstitution der gewünschten Endverbindung sinnvoll bzw. erforderlich sein.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Die allgemeinen Syntheserouten für diese Beispiele sind in den Schemata 1 bis 3 gezeigt.

Als Ausgangsmaterial für derartige Synthesen dienen 11-Keto-estratetraenderivate der Art 1 bzw. 2 (US 3491089, Tetrahedron Letters, 1967, 37, 3603.), welche bei der Umsetzung mit Diethylaluminiumcyanid stereoselektiv in Position 8 β substituiert werden. Durch anschließende Reduktion der Carbonylfunktion an C(11) und Eliminieren der entstandenen Hydroxylgruppe gelangt man zu 8 β -substituierten Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen, die wiederum in 8 β -Aldehyde überführbar sind. Eine Funktionalisierung, z.B. durch Wittig-Reaktionen mit nachfolgendem Entfernen der Schutzgruppen, führt zu den erfindungsgemäßen 8 β -Steroiden.

Die bei dieser Sequenz zunächst erhaltenen 11-oxygenierten Estradiolderivate lassen sich, wie auch die Doppelbindung C(9)-C(11), nach dem Fachmann bekannten Methoden weiter zu vielfältigen Substitutionsmustern am Steroid umsetzen. Beispielsweise kann eine 11 α -Hydroxygruppe nach dem von Vorbrüggen et al. beschriebenen Verfahren in ein 11 β -Fluoratom überführt werden.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Derivate der 8 β -substituierten Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole ohne 17-Substituenten findet vor allem die folgende Synthesestrategie Verwendung. Hierbei wird die 8 β -Carbonylfunktion als Acetal geschützt. Nach anschließender Oxidation, kann das 17-Ketosteroid in ein Sulfonylhydrazon überführt werden, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit

Phenylsulfonylhydrazid. Durch eine Abbaureaktion erfolgt die Bildung des C(16)-C(17) Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), an das in regio/stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Acetalschutzgruppe an 8 β geben den Weg für Transformationen zu den erfindungsgemäßen Verbindungen frei. Die nach dieser Art erhältlichen 16 β -Alkohole können durch bekannte Methoden in das 16 α -Epimer überführt werden (Synthesis 1980, 1)

Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, daß sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). Dementsprechend ergibt die Umsetzung der Estra-1,3,5(10),16-tetraene 17 mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16 α -Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16 β -Hydroxysterioide gebildet. Weitere Transformationen am 8 β -Substituenten führen dann zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Charakteristische, aber nicht einschränkende Syntheseverfahren, die zur Schaffung repräsentativer Substitutionsmuster am Estrongerüst, auch in Kombination zu mehreren Substituenten, nützlich sind, finden sich etwa in: C(1) J. Chem. Soc. (C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 und J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk.1 1996, 1269.; C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983,410.

In den Beispielen und den Schemata gelten die folgenden Abkürzungen:

THF = Tetrahydrofuran; THP = Tetrahydropyran-2-yl; DHP = Dihydropyran;
DMSO = Dimethylsulfoxid; MTBE = Methyl-tert.-butylether; DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid; LTBAH = Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid;

Beispiel 1**3-Methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),8-tetraen-11-on (2)**

Zu 15.29 g 11-Keto-3-methoxy-estra-1,3,5(10),8-tetraen-17 β -ol (1) in 35 ml Dichlormethan wurden bei Raumtemp. 47 ml Dihydropyran und 0.96 g Pyridintoluolsulfonat gegeben und 2 h gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung mehrmals mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester = 8/2) gereinigt. So wurden 16.8 g (83 %) leicht gelbliches, zähes Öl erhalten.

8 β -Cyano-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-11-on (3)

Bei einer Temp. von -5° C wurden unter Argon zu einer Lösung von 24.5 g 11-Ketosteroid 2 in 330 ml Toluol 195 ml Diethylaluminiumcyanid (1.0 M, in Toluol) hinzuge tropft und 1.5 h unter fortgesetzter Kühlung gerührt. Dann wurde die Mischung auf 470 ml eisgekühlte 1 N Natronlauge gegossen, 1 h gerührt, mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester = 4/1) ergab 3 als Schaum in einer Ausbeute von insgesamt 12.0 g (37 %).

8 β -Cyano-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-11-ol (4)

Eine Lösung von 33.1 g Steroid 3 in 400 ml THF wurde auf 0° C abgekühlt, portionsweise mit 51.0 g LTBAH versetzt und die Lösung 1 h unter fortgesetzter Kühlung und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Reaktionslösung wurden bei 0° C 25 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung getropft, der entstandene Niederschlag durch Filtration über Celite abgetrennt und das Filtrat weitestgehend eingeeengt. Der

Rückstand wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen anschließend mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Auf diese Weise wurden 27.6 g (97 %) schaumiges 4 erhalten, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

8 β -Cyano-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen (5)

Zu einer Lösung von 27.6 g 4 in 275 ml Pyridin wurden bei einer Temp. von 0-5° C 27.6 ml Phosphoroxchlorid zugetropft und weitere 1.5 h bei dieser Temp. gerührt. Danach wurde das Gemisch in einen Tropftrichter überführt und zu einer eisgekühlten, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung getropft. Anschließend wurde mit Dichlormethan extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Auf diese Weise wurde 23.5 g (89 %) fast farbloses, schaumiges 5 erhalten, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

8 β -Carbonyl- 3-Methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol (6)

Zu 11.4 g des 8 β -Cyano-steroides 5 in 70 ml Toluol wurden unter Argon bei 0° C eine Lösung von 41 ml DIBAH in 100 ml Toluol getropft und 1.5 h bei dieser Temp. gerührt. Die Lösung wurde bei 0°C nacheinander mit 33 ml Ethanol, 33 ml Ethanol-Wassergemisch (v/v = 1/1) und 120 ml halbkonz. Salzsäure versetzt und dann 2 h zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingeeengt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester = 3/2) wurden 3.21 g (35 %) schaumiges 6 erhalten.

3-Methoxy-8 β -Methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol (7a)

Zu einer Lösung von 225 mg Kaliumhydroxid in 3.5 ml Triethylenglykol wurden bei Raumtemp. 0.18 ml Hydraziniumhydroxid (80 %ig, mit Wasser) und 50 mg 8 β -Carbonyl-3-Methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol (6) in 6.5 ml Triethylenglykol gegeben und 2 h auf 200° C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde nacheinander mit 10 ml Wasser und 3 ml 10 %iger Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Die Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester = 8/2) ergab 36 mg (79 %) 3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol vom Schmp. 168 ° C.

Beispiel 2

Die Synthese von Substanz 7a wurde unter Beispiel 1, 1.1-1.6 beschrieben.

3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (8a)

75 mg 3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol (7a) wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus 3.5 ml THF und 1.5 ml Methanol gelöst und mit 75 mg Palladium (10%ig, auf Magnesiumcarbonat) 3.75 h bei Raumtemp. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und das so erhaltene DC-einheitliche, schaumige Produkt (74 mg, 98 %) ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (8b)

74 mg 3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol wurden in 3 ml wasserfreiem Toluol gelöst, auf 0° C abgekühlt und unter Argon vorsichtig mit 0.6 ml DIBAL versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam zum Rückfluß erhitzt und diese

Temp. für 3.5 h gehalten. Danach wurde erneut auf 0° C abgekühlt, die Lösung nacheinander mit 2 ml Ethanol, 2 ml Ethanol-Wassergemisch (v/v = 1/1) und 2 ml halbkonz. Salzsäure versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingengt. Es wurden 70 mg (99 %) farblose Kristalle vom Schmp.: 168-170° C erhalten.

Beispiel 3

Die Synthese von Substanz 6 wurde unter Beispiel 1, 1.1-1.5 beschrieben.

8 β -Carbonyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen (9)

Eine Lösung von 500 mg 6 in 10 ml Dichlormethan wurde mit 1.45 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 28 mg (0.11 mmol) Pyridintoluolsulfonat versetzt und 16 h bei Raumtemp. gerührt. Die Mischung wurde nacheinander mehrmals mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und die organische Phase, nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat, i. Vak. zur Trockene eingedampft. Das Produkt 9 fiel als Schaum in einer Ausbeute von 527 mg (86 %) an.

3-Methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen (10a)

Eine Lösung von 585 mg 8 β -Carbonyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen in 25 ml DMSO wurde unter Argon zunächst mit 4.92 g Methyltriphenylphosphoniumbromid, dann vorsichtig mit 394 mg Natriumhydrid (80%ig, in Paraffinöl) versetzt und anschließend für 2 h langsam auf eine Innentemp. von 55 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 25 ml Wasser hinzugetropft, mehrmals mit Diethylether extrahiert, mit Wasser gewaschen und die gesammelten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie an

Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/MTBE = 30/1) gereinigt. Es wurden 520 mg (89 %) 8 β -Vinylsteroid in Form eines farblosen Schaumes erhalten.

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (11a)

550 mg 3-Methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 19. umgesetzt. Die Ausbeute an farblosen Kristallen vom Schmp.: 149-150° C betrug 315 mg (76 %).

8 β -(2,2-Difluorvinyl)-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen (10b)

Eine Lösung von 0.22 ml Diethyl(difluormethyl)phosphonat in 0.4 ml n-Pentan und 2 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden unter Argon auf -78° C gekühlt, mit 0.82 ml tert.-Butyllithiumlösung (1.7 M, in n-Pentan) versetzt und 0.25 h bei dieser Temp gerührt. Bei gleicher Temp. wurde nun eine Lösung aus 220 mg 8 β -Carbonyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen in 3.5 ml 1,2-Dimethoxyethan und 0.58 ml n-Pentan hinzuge tropft und mit fortgesetzter Kühlung 0.5 h gerührt. Danach wurde zunächst auf Raumtemp. erwärmt und anschließend unter Abdestillieren des n-Pentans für 1 h auf eine Innentemp. von 84° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf 20 ml Eiswasser gegossen, vom hellbraunen Niederschlag abfiltriert, mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/MTBE = 30/1) gereinigt. Die Ausbeute an öligem, fast farblosem Steroid betrug 108 mg (46 %).

8 β -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (11b)

105 mg 8 β -(2,2-Difluorvinyl)-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 19. zur

Etherspaltung mit DIBAH / Säure umgesetzt. Die Ausbeute an farblosen Kristallen vom Schmp.: 103-106° C betrug 75 mg (93 %).

Beispiel 4

Die Synthese von Substanz 9 wurde unter Beispiel 3, 3.1 beschrieben.

8 β -Carbonyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (12)

1.73 g 9 wurden in 75 ml Lösungsmittelgemisch aus THF und Methanol (v/v = 7/3) gelöst und mit 1.0 g Palladium (10%ig, auf Magnesiumcarbonat) 3.75 h bei Raumtemp. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt und das so erhaltene DC-einheitliche, helle Öl ohne zusätzliche Reinigung für weitere Umsetzungen eingesetzt.

3-Methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (13a)

Eine Lösung von 2.47 g 8 β -Carbonyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen in 100 ml DMSO wurde unter Argon zunächst mit 19.80 g Methyltriphenylphosphoniumbromid, dann vorsichtig mit 1.58 g Natriumhydrid (80%ig, in Paraffinöl) versetzt und anschließend für 2 h langsam auf eine Innentemp. von 55 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 100 ml Wasser hinzugetropft, mehrmals mit Diethylether extrahiert, mit Wasser gewaschen und die gesammelten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/MTBE = 30/1) gereinigt. Es wurden 1.91 g (78 %) 8 β -Vinylsteroid als farbloser Schaum erhalten.

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (14a)

1.86 g 3-Methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 19. umgesetzt. Das rohe 8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol wurde nach einer Reinigung an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester = 7/3) in Form farbloser Kristalle vom Schmp.: 163-165° C in einer Ausbeute von 1.20 g (86 %) erhalten.

8 β -(2,2-Difluorvinyl)-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien (13b)

Eine Lösung von 0.6 ml Diethyl(difluormethyl)phosphonat in 1.0 ml n-Pentan und 5.6 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden unter Argon auf -78° C gekühlt, mit 2.2 ml tert.-Butyllithiumlösung (1.7 M, in n-Pentan) versetzt und 0.25 h bei dieser Temp gerührt. Bei gleicher Temp. wurde nun eine Lösung aus 600 mg 8 β -Carbonyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen in 9.2 ml 1,2-Dimethoxyethan und 1.6 ml n-Pentan hinzuge tropft und mit fortgesetzter Kühlung 0.5 h gerührt. Danach wurde zunächst auf Raumtemp. erwärmt und anschließend unter Abdestillieren des n-Pentans für 1 h auf eine Innentemp. von 84° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf 40 ml Eiswasser gegossen, vom hellbraunen Niederschlag abfiltriert, mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/MTBE = 30/1) gereinigt. Die Ausbeute an öligem, fast farblosem Steroid betrug 75 mg (12 %).

8 β -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (14b)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 19. wurden 78 mg 3-Methoxy-8 β -(2,2-difluorvinyl)-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien umgesetzt. Die Ausbeute an farblosen Kristallen vom Schmp.: 154-156° C betrug 56 mg (90 %)

26
26**Beispiel 5**

Die Synthese von Substanz 13a wurde unter Beispiele 4, 4.2 beschrieben.

8 β -Ethyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien

0.50 g 13a wurden in 25 ml Lösungsmittelgemisch aus THF und Methanol (v/v = 7/3) gelöst und mit 0.30 g Palladium (10%ig, auf Magnesiumcarbonat) 3.75 h bei Raumtemp. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt und der erhaltene, helle Schaum ohne zusätzliche Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15a, 15b)

330 mg Rohes 8 β -Ethyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien aus der letzten Stufe wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6.1 und 6.2 umgesetzt. Durch Chromatographie an Kieselgel können aus dem so anfallenden Rohprodukt die epimeren Estratriendiole 15a und 15b in Ausbeuten von 161 mg bzw. 20 mg isoliert werden. Der Schmp. für 15a liegt bei 149-152 °C, der von 15b bei 185-187 °C.

Beispiel 6**3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

Eine Lösung von 700 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol in 30 ml Dichlormethan wurde mit 740 mg Pyridiniumchlorochromat versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Durch Filtration des Reaktionsgemisches über Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7/3) und anschließendes Einengen des Filtrates am Rotationsverdampfer wurden 680 mg (98 %) 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on als fast farbloser Schaum erhalten, welcher ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

3-Hydroxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on

Zu 9.2 g Pyridiniumhydrochlorid wurden bei 180° C 460 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on gegeben und bei gleicher Temp. 3 h gerührt. Anschließend wurde auf Eis gegossen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausb. an 2-Hydroxy-8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on vom Schmp.: 239-242° C betrug 400 mg (90 %).

Beispiel 7**3-Sulfamoyloxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

76 mg 3-Hydroxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on wurden in 7 ml Dichlormethan gelöst, mit 0.26 ml 2,6-Di-tert.-butylpyridin und 221 mg Sulfamoylchlorid versetzt und 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wusch man mit ges. Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und engte i. Vak. weitestgehend ein. Durch Chromatographie des erhaltenen Rückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7/3) wurden 46 mg (48 %) 17-Oxo-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-amidosulfonat erhalten.

3-Sulfamoyloxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

46 mg 17-Oxo-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-amidosulfonat wurden in 1.5 ml THF und 1.5 ml Methanol gelöst, bei 0°C mit 33 mg Natriumborhydrid versetzt und 1 h bei 0° C gerührt. Dann gab man 0.2 ml konz. Essigsäure hinzu und engte i. Vak. ein. Der Rückstand wurde in Essigester und Wasser aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mehrmals mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über

97
28

Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=6/4) gereinigt und ergab 45 mg (98 %) 17 β -Hydroxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-amidosulfonat in Form feiner Nadelchen vom Schmp.: 82-86° C.

Beispiel 8

3-Methoxy-8 β -prop-1-(Z)-enyl-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien

Eine Lösung von 100 mg 8 β -Formyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien in 5 ml DMSO wurde unter Argon zunächst mit 830 mg Ethyltriphenylphosphoniumbromid, dann vorsichtig mit 64 mg Natriumhydrid (80 %ig, in Paraffinöl) versetzt und anschließend für 2 h langsam auf eine Innentemp. von 60° C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 10 ml Wasser hinzuge tropft, mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=30/1) gereinigt. Es wurden 24 mg (23 %) 8 β -Propenylsteroid in Form eines farblosen Schaumes erhalten.

8 β -Prop-1-(Z)-enyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

24 mg 3-Methoxy-8 β -(prop-1-(Z)-enyl)-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien wurden nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften zur THP- und 3-Methyletherspaltung umgesetzt. Das rohe 8 β -Prop-1-(Z)-enyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol wurde nach einer Reinigung an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7/3) in Form farbloser Kristalle vom Schmp.: 119-125° C in einer Ausbeute von 10 mg (66 %) erhalten.

Beispiel 9

3-Methoxy-17 α -ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

Unter Argon wurden 85 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 8 ml THF gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 5.5 ml Ethinylmagnesiumbromidlösung (0.5 M in THF) und 100 mg Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex versetzt. Unter Erwärmung auf Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch 3 h gerührt, dann auf 0°C abgekühlt und 10 ml ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Das Gemisch wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingengt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=9:1) wurden 30 mg (33 %) öliges 17 α -Ethinyl-3-methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol gewonnen.

17 α -Ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Eine Lösung von 15 mg 17 α -Ethinyl-3-methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol und 82 mg Tetrabutyl-ammoniumiodid in 2 ml Dichlormethan wurde unter Argon auf -78° C abgekühlt, mit 0.3 ml einer Bortrichloridlösung (1 M in Dichlormethan) versetzt und 24 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung zu einer auf 5° C abgekühlten ges. Ammoniumchloridlösung getropft, die Mischung mehrmals mit Diethylether extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingengt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7:3) wurden 5 mg (35 %) 17 α -Ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gewonnen vom Schmp. 156° C.

Beispiel 10**3-Methoxy-17 α -methyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -diol**

Zu einer auf -78° C abgekühlten Lösung von 1 ml Methyllithium-Lösung (1.6 M in Diethylether) wurden unter Argon eine Lösung von 50 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-

1,3,5(10)-trien-17-on in 2 ml wasserfreiem THF getropft, dann 0.5 ml wasserfreies Dimethylformamid hinzugefügt und unter Erwärmung auf Raumtemp. 1.5 h gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Phasen wurden 42 mg (80 %) rohes 3-Methoxy-17 α -methyl-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol erhalten, welches ohne weitere Reinigung zur 3-Methyletherspaltung eingesetzt wurde.

17 α -Methyl-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

40 mg 3-Methoxy-17 α -methyl-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur 3-Methyletherspaltung umgesetzt. Das so erhaltene 17 α -Methyl-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol wurde nach einer Reinigung an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7/3) in einer Ausbeute von 30 mg (78 %) in vom Schmp.: 129-130° C erhalten.

Beispiel 11

3-Methoxy-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 α -(4'-nitro)-benzoat

Zu einer Mischung aus 100 mg 3-Methoxy-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol, 277 mg Triphenylphosphin, 175 mg 4-Nitrobenzoesäure und 5 ml Toluol wurden 0.48 ml einer 40 %igen Lösung von Diethylazodicarboxylat in Toluol getropft und 3 h bei 60° C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: n-Hexan/Essigester=25/1) wurden 84 mg (57 %) gelbliches, öliges 3-Methoxy-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17 α -(4'-nitro)-benzoat erhalten.

3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol

Eine Lösung von 80 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -(4'-nitro)-benzoat in 12 ml Methanol und 0.4 ml Wasser wurde mit 480 mg Kaliumcarbonat versetzt und 24 h bei Raumtemp gerührt. Danach wurde i. Vak. weitestgehend eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Auf diese Weise wurden 40 mg (54 %) 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol erhalten.

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -ol

40 mg (0.13 mmol) 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur 3-Methyletherspaltung umgesetzt. Das dabei erhaltene 8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol wurde nach einer Reinigung an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7/3) in einer Ausbeute von 9 mg (24 %) vom Schmp.: 149-151° C erhalten.

Beispiel 12**16-Dimethyl-3-methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on**

Eine auf - 40° C gekühlte Lösung von 150 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol in 6 ml wasserfreiem THF wurde unter Argon mit 1.2 ml einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (2 M in THF/n-Heptan/Ethylbenzol) versetzt und 1 h bei dieser Temp gerührt. Danach wurden bei gleicher Temp. 0.24 ml Methyljodid hinzugefügt und unter Erwärmung auf Raumtemp. 1 h weiter gerührt. Anschließend wurde auf -5° C abgekühlt, 4 ml 2 N Natronlauge hinzugefügt und das Gemisch mehrmals mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

29 29

Das so erhaltene Rohprodukt wurde nochmals unter den gleichen Reaktionsbedingungen eingesetzt.

Man erhielt 130 mg (80 %) gelb-braunes, öliges 16-Dimethyl-3-methoxy-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17-on als Rohmaterial.

16-Dimethyl-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -ol

130 mg rohes 16-Dimethyl-3-methoxy-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-17-on wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur 3-Methyletherspaltung umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=85/15) gereinigt. Dabei fielen 50 mg (40 %) farbloses, kristallines 16-Dimethyl-8 β -vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -ol vom Schmp.: 113-123° C (Zers.) an.

Beispiel 13

3-Methoxy-8 β -(prop-1-(E)-enyl)-

17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)estra-1,3,5(10)-trien

Eine auf -78° C abgekühlte Mischung aus 4 ml Pentan, 20 ml 1,2-Dimethoxyethan, 2 ml Diethylethylphosphonat wurde unter Argon mit 8 ml einer 1.7 M Lösung von tert. Butyllithium (in Pentan) versetzt und 15 min. bei dieser Temp. gerührt. Danach wurde eine Lösung aus 500 mg 8 β -Formyl-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)estra-1,3,5(10)-triene in 8 ml 1,2-Dimethoxyethan und 1.5 ml Pentan zugetropft, 30 min. unter fortgesetzter Kühlung 1.5 h unter Erwärmung auf Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Pentan abdestilliert und die verbleibende Reaktionslösung 3 h zum Rückfluß erhitzt.

Das Gemisch wurde auf zerstoßenes Eis gegossen und der feine weiße Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Nach einer chromatographischen Reinigung an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=20/1) wurden 275 mg

(54%) 3-Methoxy-8 β -(prop-1-(E)-enyl)-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien in Form eines farblosen Schaumes erhalten.

8 β -Prop-1-(E)-enyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

275 mg 3-Methoxy-8 β -(prop-1-(E)-enyl)-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10)-trien wurden nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften zur THP- und 3-Methyletherspaltung umgesetzt. Das rohe 8 β -Prop-1-(E)-enyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol wurde nach einer Reinigung an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=8/2) mit einem Schmp. von 110-125° C in einer Ausbeute von 108 mg (52 %) erhalten.

Beispiel 14

3-Methoxy-17 α -trifluormethyl-17 β -trimethylsilyloxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien

Eine auf 0° C abgekühlte Lösung von 80 mg 3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 2 ml THF wurde unter Argon mit 0.2 ml Trifluormethyltrimethyl-silan, sowie 5 mg Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die dunkle Reaktionslösung wurde auf eiskaltes Wasser gegossen, mehrmals mit Essigester extrahiert, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=9/1) gereinigt. Man erhielt 63 mg (54 %) 3-Methoxy-17 α -trifluormethyl-17 β -trimethylsilyloxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien als dunkles Öl.

17 α -Trifluormethyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Zu einer Lösung von 60 mg 3-Methoxy-17 α -trifluormethyl-17 β -trimethylsilyloxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien in 6 ml THF wurden 1.26 g Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde ges.

30
30

Natriumchloridlösung hinzugefügt, mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der ölige, gelbe Rückstand (50 mg) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Eine auf -78°C abgekühlte Lösung von 50 mg rohem 3-Methoxy-17 α -trifluormethyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol in 3 ml Dichlormethan wurde unter Argon nacheinander mit 243 mg Tetrabutylammonium-iodid und 0.7 ml einer 1 M Bortrichloridlösung in Dichlormethan versetzt und unter Erwärmen auf 0°C 2 h gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in eine 5°C kalte ges. Ammoniumchloridlösung getropft und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt (90 mg) wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester=7/3) gereinigt. Man erhielt 25 mg (52 %) pulveriges 17 α -Trifluormethyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol vom Schmp.: $76-79^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 15

2-Fluor-3,17 β -bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien

Zu einer auf -78°C abgekühlten Lösung von 120 mg 3,17 β -Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien in 4 ml THF wurden unter Argon 3 ml 1.3 M s-Butyllithiumlösung getropft, 30 min. gerührt und dann unter fortgesetzter Kühlung eine Lösung aus 650 mg N-Fluordibenzolsulfonimid in 4 ml THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 1 h bei -78°C dann unter Erwärmung auf Raumtemp. noch weitere 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen, mehrmals mit Essigester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das dunkle, ölige Rohprodukt (330 mg) wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

2-Fluor-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Das ölige Rohprodukt der letzten Stufe wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 1 ml Wasser und 250 mg Oxalsäure Dihydrat versetzt und 1 h auf 60°C erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde mit Essigester verdünnt, nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: Cyclohexan/Essigester = 8/2) aufgetrennt. Das so erhaltene 2Fluor-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15 mg, 18 %) wies einen Schmp. von 67-73° C auf.

Beispiel 16**3,17 β -Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-2-ol**

Zu einer auf -78° C abgekühlten Lösung von 120 mg 3,17 β -Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien in 4 ml THF wurden unter Argon 3 ml 1.3 M s-Butyllithiumlösung getropft, 30 min. gerührt und dann im Schuss 0.5 ml Trimethylborat zugegeben. Unter Erwärmung auf 0° C wurde 2 h gerührt, dann 2 ml 3 N Natronlauge und 1 ml 30 %iges Wasserstoffperoxid hinzugefügt und schließlich weitere 4 h bei Raumtemp. gerührt.

Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, ges. Natriumhydrogensulfatlösung hinzugegeben, mehrmals mit Methyl-tert.-butylether extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Durch Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel (Lösungsmittelgemisch: n-Hexan/Essigester=9:1) wurden 65 mg (52 %) farbloses, öliges 3,17 β -Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-2-ol erhalten.

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,17 β -triol

Das ölige Produkt der letzten Stufe wurde in 3 ml Methanol gelöst, mit 0.3 ml Wasser und 50 mg Oxalsäure-Dihydrat versetzt und 1 h auf 60°C erwärmt.

Zur Aufarbeitung wurde mit Essigester verdünnt, nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das so erhaltene gelbliche, pulverige 8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,17 β -triol (38 mg, 95 %) wies einen Schmp. von 82-85° C (Zers.) auf.

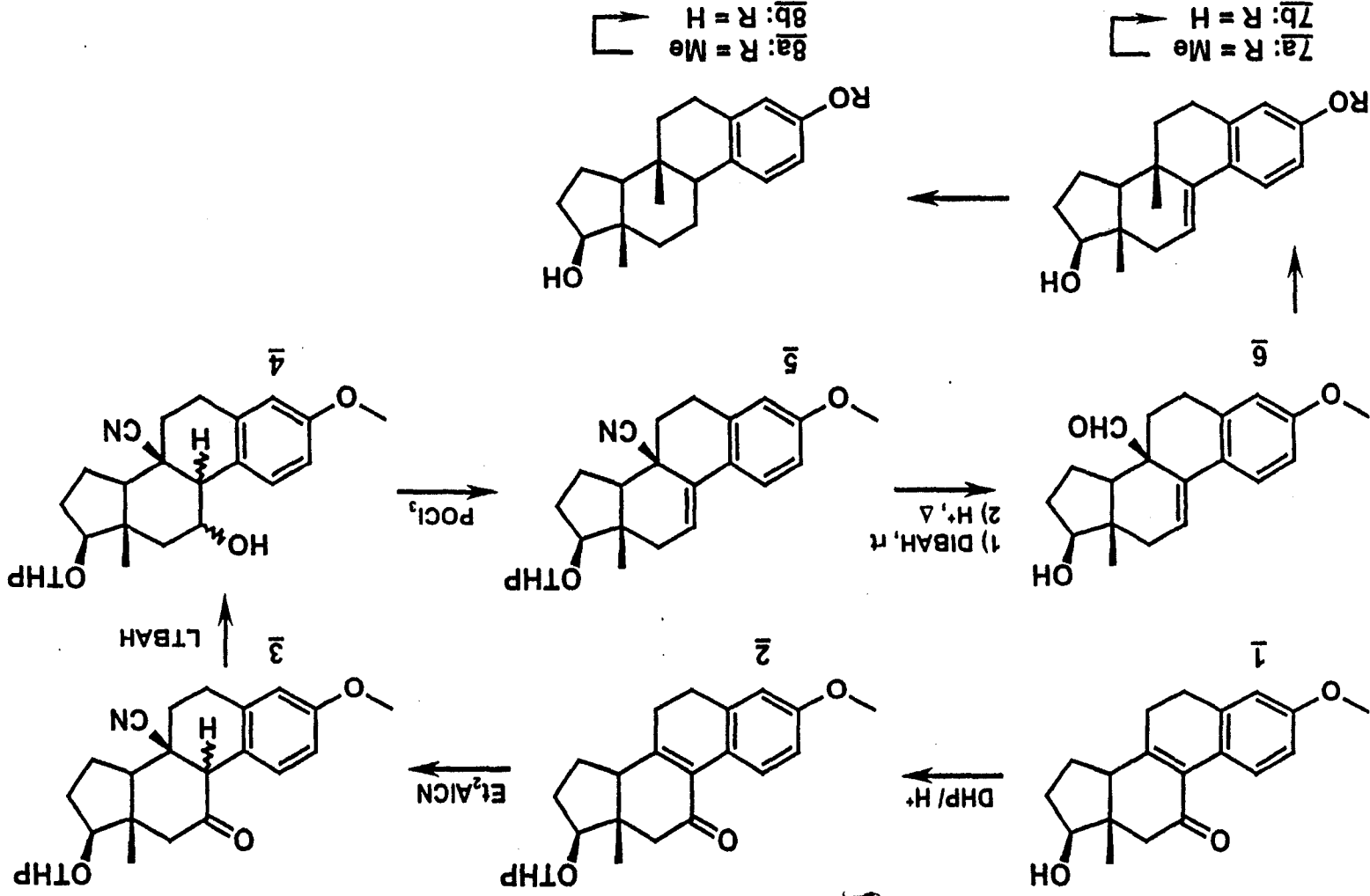
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Etherspaltung von 3-Methoxy-17-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estratrienen und -tetraenen zu den entsprechenden 17-Alkoholen durch Säure

1.0 mmol Steroid werden in 22 ml Aceton gelöst und mit 1.5 ml 4 N Salzsäure 3 h bei Raumtemp. gerührt. Falls in dieser Zeit kein vollständiger Umsatz erzielt wird wird die Lösung zusätzlich für 1.5 h auf 50° C erwärmt. Danach wird mit 20 ml Wasser verdünnt, mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel abdestilliert. Die auf diese Art hergestellten rohen 17-Hydroxylverbindungen fallen als Schäume an und werden direkt weiterverarbeitet.

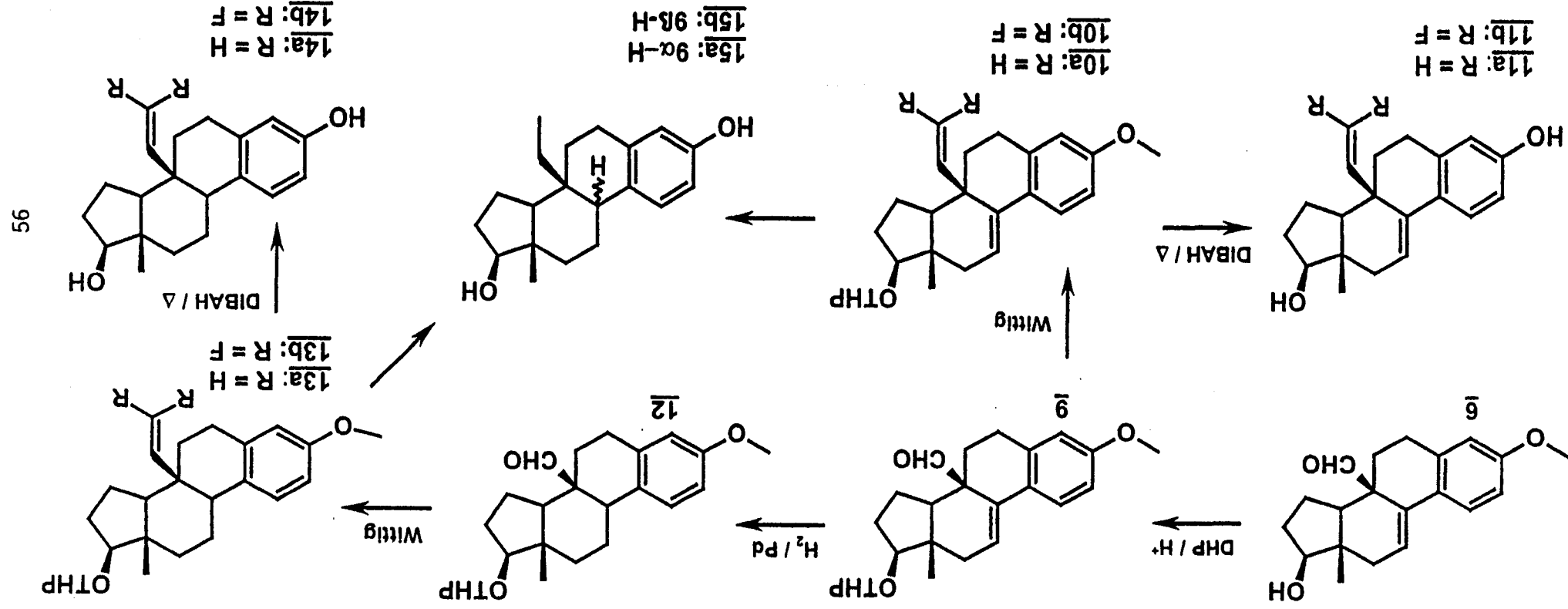
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Etherspaltung von 3-Methoxy-17-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estratrienen und -tetraenen zu den entsprechenden 3,17-Diolen mit Säure und DIBAH

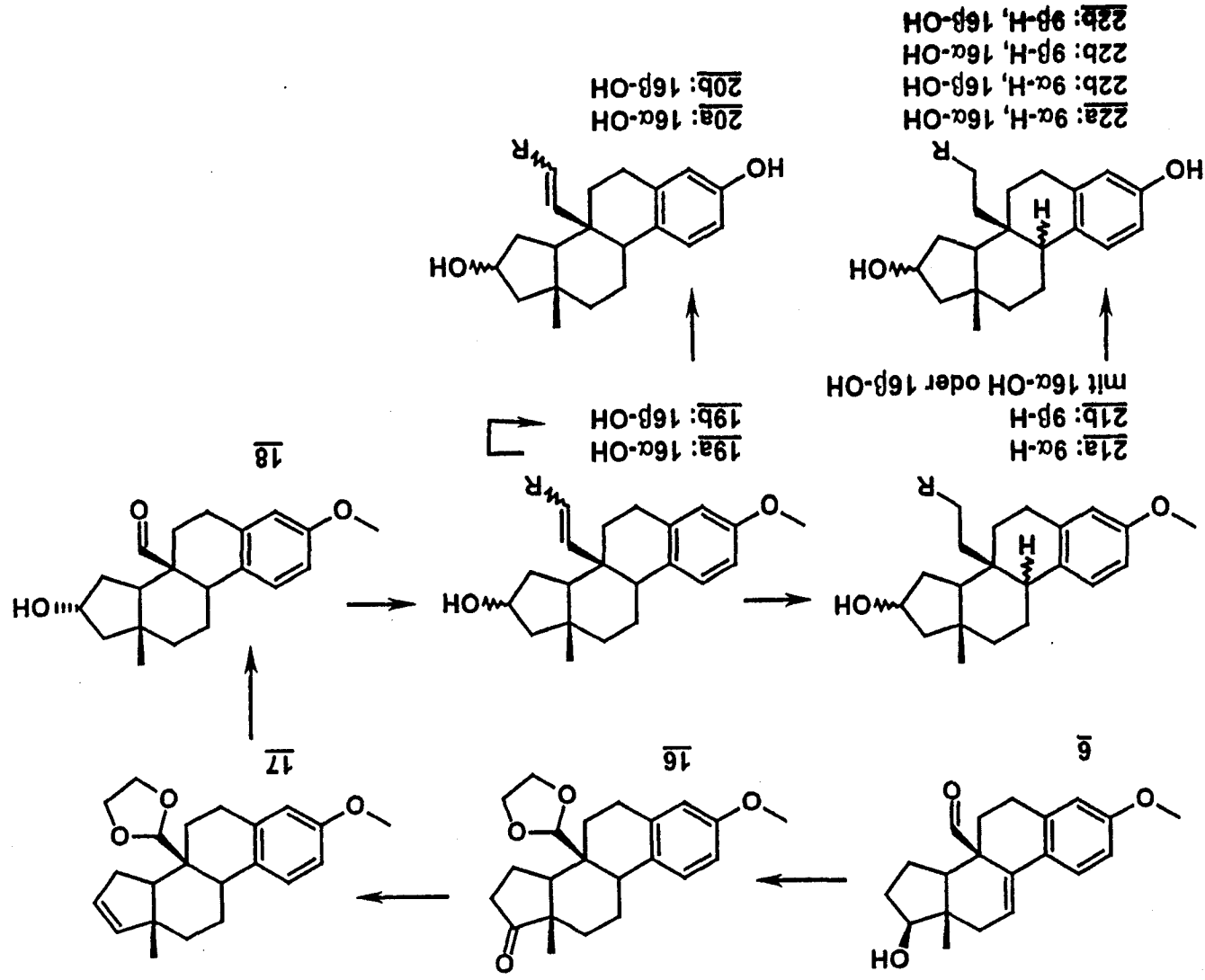
1,0 mmol Steroid werden in 15 - 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst, auf 0° C abgekühlt und unter Argon vorsichtig mit 3.0 ml DIBAH versetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam zum Rückfluß erhitzt und diese Temp. für 3.5 h gehalten. Dann werden zu der auf 0° C abgekühlten Lösung nacheinander vorsichtig 10 ml Ethanol, 10 ml Ethanol-Wassergemisch (v/v = 1/1) und 10 ml halbkonz. Salzsäure getropft und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die gesammelten

Schema 1



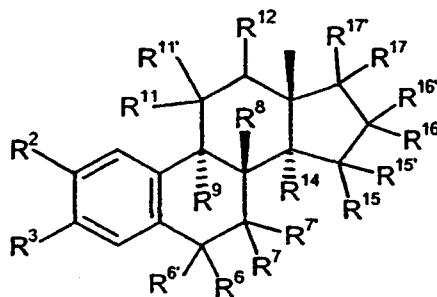
Schema 2





Patentansprüche

1. 8 β -substituierte Estra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I



(I')

worin

- R²** ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom;
 ein Rest R¹⁸- oder R¹⁸-O-, wobei R¹⁸ ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe;
 eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-, worin R¹⁹ eine R²⁰R²¹N – Gruppe ist, wobei R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁ - C₅ - Alkylrest, eine Gruppe C(O)R²², worin R²² einen gegebenenfalls substituierten, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten C₃ - C₇ - Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₄ - C₁₅ - Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten;

3434

R³ eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung, wobei für R¹⁸ zusätzlich ein Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R⁶ und R⁷ je ein Wasserstoffatom oder zusammen eine zusätzliche Bindung;

R^{6'} und R^{7'} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;

R⁹ ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder gemeinsam mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R¹¹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R⁹ oder zusammen mit R¹² eine zusätzliche Bindung;

R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten (F, Cl) Kohlenwasserstoffrest, der eine maximale lineare Kettenlänge von 4 Kohlenstoffatomen aufweist, oder eine Gruppe -X-R^{18'}, worin X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R^{18'} ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist;

R¹² ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁴ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁵ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁴ oder zusammen mit R¹⁶ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁶ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁵ eine zusätzliche Bindung;

R^{15'} und R^{16'} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R¹⁷ und R^{17'} je ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; oder

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten,

ausgenommen der Verbindungen der allgemeinen Formel I', worin

R³ eine Hydroxy-, Methoxy- oder Acetylgruppe ist, und gleichzeitig

R² ein Wasserstoffatom,

R⁶, R^{6'}, R⁷ und R^{7'} jeweils ein Wasserstoffatom;

R⁸ eine Methylgruppe,

R⁹ ein Wasserstoffatom oder

R⁹ und R¹¹ zusammen eine zusätzliche Bindung,

R^{11'} und R¹² jeweils ein Wasserstoffatom,

R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶ und R^{16'} jeweils ein Wasserstoffatom, sowie

R¹⁷ und R^{17'} für eine β -Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom; für eine β -(2-Bromacetyl)oxygruppe und ein Wasserstoffatom; für eine β -Acetylgruppe und ein Wasserstoffatom; eine β -Carboxylgruppe und ein Wasserstoffatom; oder

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam ein Sauerstoffatom darstellen.

2. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxygruppe;

R³ eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung, wobei für R¹⁸ zusätzlich ein Aryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R⁶ und R⁷ je ein Wasserstoffatom;

R^{6'} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Gruppe R²² in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R^{7'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung,

R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;

R⁹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R¹¹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R⁹ eine zusätzliche Bindung;

R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten (F, Cl) Kohlenwasserstoffrest, der eine maximale lineare Kettenlänge von 4 Kohlenstoffatomen aufweist, oder eine Gruppe -X-R^{18'}, worin X ein Schwefelatom ist und R^{18'} ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist;

R¹², R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ jeweils ein Wasserstoffatom;

R^{16'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R¹⁷ und R^{17'} jeweils ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; sowie

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten.

3. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1,
worin

R² ein Wasserstoff- oder Fluoratom oder eine Hydroxygruppe,

R³ eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung, wobei für R¹⁸ zusätzlich ein Aryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom;

R^{6'} ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,

R^{7'} ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-inyrest;

R⁹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom, eine gesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Gruppe -X-R^{18'}, worin X ein Schwefelatom ist und R^{18'} eine gesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige C₁-C₃-Alkylgruppe, eine Chormethyl- oder Chlorethylgruppe;

R¹², R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ jeweils ein Wasserstoffatom;

R^{16'} ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom oder eine Gruppe R¹⁸-O oder -R²², mit R¹⁸ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R¹⁷ und R^{17'} jeweils ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; oder

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten.

4. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{6'}, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'} und R¹⁶ jeweils für ein Wasserstoffatom oder R^{6'}, R^{7'}, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'} und R¹⁶ jeweils für ein Wasserstoffatom sowie R⁹ und R¹¹ zusammen für eine zusätzliche Bindung stehen und alle anderen Substituenten die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, die

in der Position 9(11), 14(15) oder 15(16) eine Doppelbindung oder in den Positionen 9(11) und 14(15) bzw. 15(16) zwei Doppelbindungen aufweisen.

6. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R¹⁷ und R^{17'} eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸- und eine Gruppe -O-C(O)R²², mit R¹⁸ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung ist.

7. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 6, worin

R¹⁷ und R^{17'} eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine C₁ - C₄-Alkyl- oder C₂ - C₄-Alkynylgruppe ist.

8. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 7, worin

R¹⁷ und R^{17'} eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe ist.

9. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

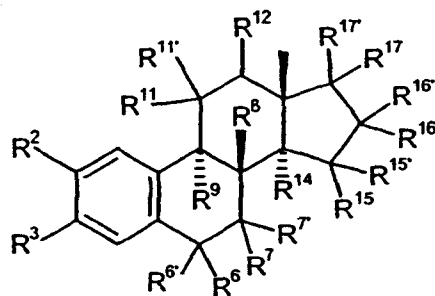
R^{16'} für eine Gruppe R¹⁸-O- oder R¹⁹SO₂-O- mit R¹⁸ und R¹⁹ jeweils in der unter R² in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung steht, R¹⁷ und R^{17'} je für ein Wasserstoffatom steht sowie alle anderen Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können.

10. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol
3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Ethyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Vinyl-estradiol-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3,17-disulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3-(N-acetyl)-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-acetat
8 β -Vinyl-estriol
8 β -Vinyl-estriol-3-sulfamat
8 β -Methyl-estron-3-sulfamat
8 β -Methyl-estriol
8 β -(Prop-(Z)-enyl)-estradiol
8 β -(n-Propyl)-estradiol
8 β -Ethinyl-estradiol
17 α -Ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
17 α -Methyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
16 α -Fluor-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Vinyl-estradiol-diacetat
8 β -Methyl-estradiol-diacetat
8 β -Vinyl-estradiol-17-valerianat
17 β -Acetoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
8 β -Vinyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -Ethyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

11. Verwendung von 8 β -substituierten Estra-1,3,5(10)-trienderivaten der allgemeinen Formel I'



(I')

worin

R² ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom;
 ein Rest R¹⁸- oder R¹⁸-O-, wobei R¹⁸ ein Wasserstoffatom oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe;
 eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-, worin R¹⁹ eine R²⁰R²¹N - Gruppe ist, wobei R²⁰ und R²¹ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁ - C₅ - Alkylrest, eine Gruppe C(O)R²², worin R²² einen gegebenenfalls substituierten, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten C₃ - C₇ - Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₄ - C₁₅ - Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten;

R³ eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung, wobei für R¹⁸ zusätzlich ein Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R⁶ und R⁷ je ein Wasserstoffatom oder zusammen eine zusätzliche Bindung;

R^{6'} und R^{7'} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;

R⁹ ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, oder gemeinsam mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R¹¹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R⁹ oder zusammen mit R¹² eine zusätzliche Bindung;

R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten (F, Cl) Kohlenwasserstoffrest, der eine maximale lineare Kettenlänge von 4 Kohlenstoffatomen aufweist, oder eine Gruppe -X-R^{18'}, worin X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und R^{18'} ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist;

R¹² ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁴ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁵ eine zusätzliche Bindung;

39/39

R¹⁵ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁴ oder zusammen mit R¹⁶ eine zusätzliche Bindung;

R¹⁶ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹⁵ eine zusätzliche Bindung;

R^{15'} und R^{16'} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

R¹⁷ und R^{17'} je ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; oder

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten,

zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände bei der Frau und beim Mann.

12. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, worin

R² ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxygruppe;

- R³ eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung, wobei für R¹⁸ zusätzlich ein Aryl- oder Aralkylrest stehen kann;
- R⁶ und R⁷ je ein Wasserstoffatom;
- R^{6'} ein Wasserstoffatom, ein Hydroxygruppe, eine Gruppe R²² in der unter R² angegebenen Bedeutung;
- R^{7'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung,
- R⁸ einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;
- R⁹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R¹¹ eine zusätzliche Bindung;
- R¹¹ ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R⁹ eine zusätzliche Bindung;
- R^{11'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten (F, Cl) Kohlenwasserstoffrest, der eine maximale lineare Kettenlänge von 4 Kohlenstoffatomen aufweist, oder eine Gruppe -X-R^{18'}, worin X ein Schwefelatom ist und R^{18'} ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist;
- R¹², R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ jeweils ein Wasserstoffatom;
- R^{16'} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

40
40

R17 und R17' jeweils ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe R¹⁹SO₂-O-; eine Gruppe R¹⁸ und eine Gruppe -C(O)R²² oder -O-C(O)R²²; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe R¹⁸-; eine Gruppe R¹⁸-O- und eine Gruppe -O-C(O)R²², in allen vorstehenden Fällen mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung; sowie

R17 und R17' gemeinsam eine Gruppe =CR²³R²⁴, worin R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten.

13. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, worin

R² ein Wasserstoff- oder Fluoratom oder eine Hydroxygruppe,

R³ eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -O-C(O)R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung, wobei für R¹⁸ zusätzlich ein Aryl- oder Aralkylrest stehen kann;

R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom;

R⁶' ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,

R⁷' ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom, eine Gruppe R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- oder -R²², mit R¹⁸, R¹⁹ und R²² jeweils in der unter R² angegebenen Bedeutung;

- R^8 einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest;
- R^9 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder zusammen mit R^{11} eine zusätzliche Bindung;
- $R^{11'}$ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom, eine gesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine Gruppe $-X-R^{18'}$, worin X ein Schwefelatom ist und $R^{18'}$ eine gesättigte, gerad- oder verzweigt-kettige C_1 - C_3 -Alkylgruppe, eine Chormethyl- oder Chlorethylgruppe;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} und R^{16} jeweils ein Wasserstoffatom;
- $R^{16'}$ ein Wasserstoffatom, ein Fluor- oder Chloratom oder eine Gruppe $R^{18}-O$ oder $-R^{22}$, mit R^{18} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung;
- R^{17} und $R^{17'}$ jeweils ein Wasserstoffatom; ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom; ein Wasserstoffatom und eine Benzyloxygruppe; ein Wasserstoffatom und eine Gruppe $R^{19}SO_2-O-$; eine Gruppe R^{18} und eine Gruppe $-C(O)R^{22}$ oder $-O-C(O)R^{22}$; eine Gruppe $R^{18}-O-$ und eine Gruppe $R^{18}-$; eine Gruppe $R^{18}-O-$ und eine Gruppe $-O-C(O)R^{22}$, in allen vorstehenden Fällen mit R^{18} , R^{19} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung; oder
- R^{17} und $R^{17'}$ gemeinsam eine Gruppe $=CR^{23}R^{24}$, worin R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom und ein Halogenatom darstellen, oder gemeinsam ein Sauerstoffatom;

bedeuten.

14. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, worin

$R^{6'}$, $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ und R^{16} jeweils für ein Wasserstoffatom oder $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ und R^{16} jeweils für ein Wasserstoffatom sowie R^9 und R^{11} zusammen für eine zusätzliche Bindung stehen und alle anderen Substituenten die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

15. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, die

in der Position 9(11), 14(15) oder 15(16) eine Doppelbindung oder in den Positionen 9(11) und 14(15) bzw. 15(16) zwei Doppelbindungen aufweisen.

16. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, worin

R^{17} und $R^{17'}$ eine Gruppe R^{18} -O- und eine Gruppe R^{18} -; eine Gruppe R^{18} - und eine Gruppe $-O-C(O)R^{22}$, mit R^{18} und R^{22} jeweils in der unter R^2 angegebenen Bedeutung ist.

17. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 16, worin

R^{17} und $R^{17'}$ eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine $C_1 - C_4$ -Alkyl- oder $C_2 - C_4$ -Alkynylgruppe ist.

18. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 17, worin

R¹⁷ und R^{17'} eine Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe ist.

19. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, worin

R^{16'} für eine Gruppe R¹⁸-O- oder R¹⁹SO₂-O- mit R¹⁸ und R¹⁹ jeweils in der unter R² in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung steht, R¹⁷ und R^{17'} je für ein Wasserstoffatom steht sowie alle anderen Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können.

20. Verwendung von Estratrienen der allgemeinen Formel I' nach Anspruch 11, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

8 β -Methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-Methoxy-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-Methoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

42
42

8 β -Ethyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
8 β -Vinyl-estradiol-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3,17-disulfamat
8 β -Vinyl-estradiol-3-(N-acetyl)-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-sulfamat
8 β -Vinyl-estron-3-acetat
8 β -Vinyl-estriol
8 β -Vinyl-estriol-3-sulfamat
8 β -Methyl-estron-3-sulfamat
8 β -Methyl-estriol
8 β -(Prop-(Z)-enyl)-estradiol
8 β -(n-Propyl)-estradiol
8 β -Ethinyl-estradiol
17 α -Ethinyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
17 α -Methyl-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
16 α -Fluor-8 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -Vinyl-estradiol-diacetat
8 β -Methyl-estradiol-diacetat
8 β -Vinyl-estradiol-17-valerianat
17 β -Acetoxy-8 β -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
8 β -Vinyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -Ethyl-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

21. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.

22. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.

23. Verwendung nach Anspruch 21 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondenzienzbefingter Gemütskrankungen.
24. Verwendung nach Anspruch 23 zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen im Urogenitaltrakt.
25. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung und Therapie von Magen- und Darmerkrankungen.
26. Verwendung nach Anspruch 25 zur Vorbeugung und Therapie von Ulcera und hemoragischen Diathesen im Magendarmtrakt.
27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Therapie von Neoplasien.
28. Verwendung nach Anspruch 11 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.
29. Verwendung nach Anspruch 11 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.
30. Verwendung nach Anspruch 11 für die in-vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.

31. Verwendung nach Anspruch 11 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.
32. Verwendung nach Anspruch 11 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).
33. Verwendung nach Anspruch 11 für die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.
34. Verwendung nach Anspruch 11 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlustes.
35. Verwendung nach Anspruch 34 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.
36. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herzkreislauferkrankungen.
37. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Gefäßerkrankungen.
38. Verwendung nach Anspruch 37 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Atherosklerose.
39. Verwendung nach Anspruch 37 zur Vorbeugung und Behandlung neointimaler Hyperplasien.

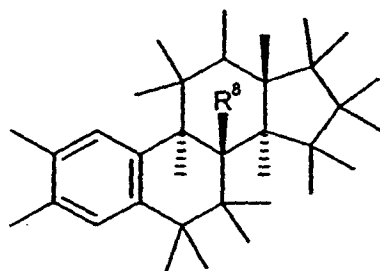
40. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerativer Erkrankungen.

41. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit sowie hormondefizienzbedingter Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit.

42. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems.

43. Verwendung nach Anspruch 11 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

44. Verwendung des Strukturteils der Formel II (8 β -subst.-Estra-1,3,5(10)trien-Strukturteil)



(II)

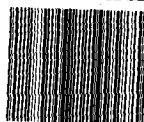
worin R⁸-einen gerad- oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkyl- oder Alkenylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest darstellt, als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen.

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 091619 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02091619 00000000

Folios: 183

Fecha (AMD): 2002-10-10 17:25:28

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

*Cambio de modalidad
Ver folio 211*

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178**

Nacionalidad o Domicilio: **13353 Berlin, Alemania.**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

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

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **Olaf Peters**

Dirección: **Am Birnstiel 22**

Nacionalidad o Domicilio **D-07745 Jena, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP 01/04290**

Fecha **12 de abril de 2001**

Publicación Internacional No. **NO 01/77139 A1**

Fecha **18 de octubre de 2001**

⑥

Título (54) **"ESTRATRIENOS 8-HIDROCARBIL-SUSTITUIDOS COMO ESTROGENOS SELECTIVAMENTE ACTIVOS".**

⑦

Clasificación Internacional (51) **C 07J 1/00**

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

[Redacted] **N.A.**

[Redacted] **N.A.**

⑨

Comprobante de pago No. **67,703**

Fecha **Octubre 2002**

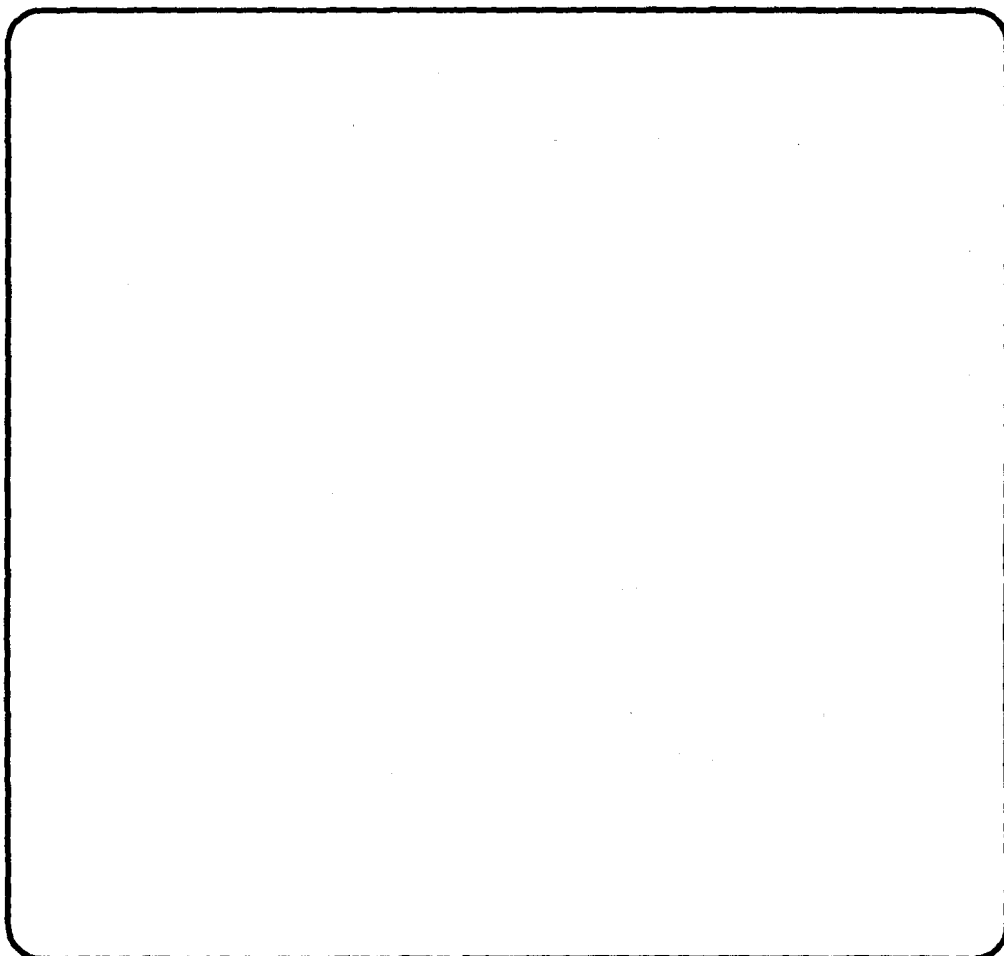
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE

GUSTAVO HERNÁNDEZ RESTREPO

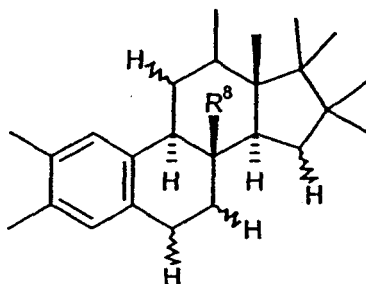
FIRMA

C.C. 2.878.023 665 T.P. 5908

44
44

45. Verwendung des Strukturteils der Formel II nach Anspruch 44 als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

46. Verwendung des Strukturteils der Formel II'



(II')

nach Anspruch 44 oder 45.

47. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

245 45

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL

PUBLICADA DE CONFORMIDAD CON EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
(PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional: 18 Octubre 2001

(10) Número de publicación internacional: **WO 01/77139 A1**

PCT

(51) Clasificación internacional de patentes⁷: **C07J 1/00**
A61K 31/565, C07J 41/00, A61P 5/30

(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP01/04290

(22) Fecha de presentación internacional: 12 Abril 2001

(25) Idioma de presentación: Alemán

(26) Idioma de publicación: Alemán

(30) Fechas referentes a la prioridad

100 19 167.3 12 Abril 2000 DE

60/207.370 26 Mayo 2000 DE

(71) Solicitante (*para todos los países designados excepto EU*):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Müllerstr. 178, 13353 Berlín (DE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*únicamente EU*): PETERS, Olaf [DE/DE];
Am Birnstiel 22, 07745 Jena (DE). HILLISCH, Alexander [DE/DE];
Lutherstr. 84, 07745 Jena (DE). THIEME, Ina [DE/DE]; Siedlung
12, 07616 Graitschen (DE): ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemer-
allee 12b, 14195 Berlín (DE: HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE];
Woellenbeck 101, 45470 Mülheim/Ruhr (DE). KOLLENKIRCHEN, Uwe
[DE/DE]; Ferdinandstr. 7, 12209 Berlín (DE). FRITZENMEIER,
Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstr. 5A, 13505 Berlín (DE).
PATCHEV, Vladimir [BG/DE]; Iltisweg 16, 07749 Jena (DE).

(81) Países designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,

KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

- (84) Países designados (*regional*): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con Reporte de Búsqueda Internacional
- antes de finalizar el plazo vigente para modificaciones de las reivindicaciones; la publicación se repetirá en caso de que se presenten modificaciones

Para una explicación de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas, se hace referencia a las explicaciones ("Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas") al principio de cada edición regular de la Gazeta PCT.

(54) Título: ESTRATRIENOS 8 β -HIDROCARBIL-SUSTITUIDOS COMO ESTROGENOS SELECTIVAMENTE ACTIVOS

- (57) La invención se refiere a nuevos estratrienos 8 β -sustituidos de la fórmula general (I), en donde R², R³, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R^{11'}, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ y R^{18'} están definidos como en la descripción y R⁸ representa un grupo alquilo o alquenilo opcionalmente halogenado parcial o totalmente de cadena lineal o ramificado que tiene hasta 5 átomos carbono, o un grupo etinilo o un grupo prop-1-inilo. Los estratrienos de la invención se usan como sustancias farmacéuticamente activas que tienen in vitro una afinidad mayor a las preparaciones de receptor de estrógeno de próstata de rata que a las preparaciones de receptor de estrógeno de útero de rata y que in vivo preferiblemente tienen un efecto preferencial sobre el material óseo en comparación con el útero y/o

un efecto pronunciado con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador 5HT2a. La invención se refiere además a la producción de estos nuevos compuestos, a su uso en la terapia y a las formas farmacéuticas de administración que contienen dichos nuevos compuestos. La invención describe además el uso de dichos compuestos para tratar enfermedades y estados relacionados con la deficiencia de estrógeno y el uso de una parte estructural de estratrieno 8 β -substituido en estructuras totales de compuestos que están caracterizados por una disociación a favor de su efecto estrógeno sobre los huesos en comparación con el útero.

Estratrienos 8 β -hidrocarbilo-sustituidos como estrógenos selectivamente activos

MEMORIA DESCRIPTIVA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que se usan como principio activo farmacéutico y que presentan *in vitro* una mayor afinidad con preparaciones de receptores estrogénicos de próstata de rata que con preparaciones de receptores estrogénicos de útero de rata, y que *in vivo* presentan un efecto preferencial sobre el hueso en comparación con las de útero y/o un marcado efecto en cuanto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador 5HT2a, a su producción, a su aplicación terapéutica y a las formas de administración farmacéutica que contienen los nuevos compuestos. En el caso de los compuestos químicos se trata de nuevos estrógenos esteroides selectivos de tejidos.

Antecedentes de la invención

Terapias con estrógeno establecidas para el tratamiento de trastornos originados por la deficiencia hormonal y el efecto protector de los estrógenos sobre los huesos, el cerebro, los vasos y otros sistemas orgánicos.

La eficacia de los estrógenos en el tratamiento de síntomas originados por la deficiencia hormonal, como oleadas de calor, atrofia de los órganos que son objetivo de los estrógenos y la incontinencia, así como la aplicación exitosa

de tratamientos con estrógeno para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres peri y posmenopáusicas, está bien documentada y aceptada en general (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Asimismo está bien documentado el hecho de que la terapia de reemplazo de estrógenos en mujeres posmenopáusicas o en mujeres con una disfunción ovárica originada por otro motivo reduce el riesgo de afecciones cardiocirculatorias con respecto a mujeres no tratadas con estrógenos (Grady et al., loc. cit.).

Algunas investigaciones recientes documentan además, un efecto protector de los estrógenos frente a enfermedades neurodegenerativas como, p.ej., el mal de Alzheimer (Henderson 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36-S41), un efecto protector de funciones cerebrales como la memoria y la capacidad de aprendizaje (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8-S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21-S26), así como contra estados depresivos originados por la deficiencia hormonal (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16-S20).

Por otro lado, la terapia de reemplazo estrogénico se mostró efectiva en la reducción de la incidencia de carcinoma rectal de colon (Calle EF et al., 1995, J Natl Cancer Inst. 87: 517-523).

En la terapia usual de reemplazo estrogénico o de hormonas (*Hormone Replacement Therapy* = HRT) se utilizan los

estrógenos naturales, como el estradiol, y los estrógenos conjugados de orina de caballo, ya sea solos o en combinación con un gestágeno. En vez de los estrógenos naturales también pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, p.ej., el 17 β -estradiol-valerato. Debido al efecto estimulante de los estrógenos utilizados sobre el endometrio, lo cual produce un incremento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap S 1992, Am J Obstet.Ginecol. 166: 1986-1992), en la terapia de reemplazo hormonal se utilizan preferentemente preparados combinados estrogénico/gestágeno. El componente gestágeno de la combinación estrogénico/gestágeno impide la hipertrofia del endometrio, pero la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas también está vinculada con la combinación que contiene gestágenos.

Los estrógenos selectivos representan una nueva alternativa para los preparados combinados estrogénico/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma estrogénica sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a un efecto antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico) parcial, pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisface el perfil deseado de un estrógeno selectivo es la de los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso se trata de

agonistas parciales del subtipo del receptor estrogénico "ER α ". Sin embargo, este tipo de sustancias no es eficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, p.ej., oleadas de calor. Entre los ejemplos de SERM mencionaremos el raxilofeno que se aplica desde hace poco para la indicación de osteoporosis.

Receptor estrogénico beta (ER β)

Recientemente se descubrió el receptor estrogénico β (ER β) como segundo subtipo del receptor estrogénico (Kuiper et al.(1996), Proc.Natl.Acad.Sci. 93, 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs. Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). La muestra de expresión de ER β se distingue de la de ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). De esta manera, el ER β prima sobre el ER α en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ER α frente al ER β . En el cerebro se identificaron áreas en las que se expresa solamente uno de los dos subtipos de ER (Shugrue et al.(1996), Steroids 61: 678-681; Li et al.(1997), Neuroendocrinology 66: 63-67). El ER β se expresa p.ej.en áreas a las que se les asigna una importancia para los procesos cognitivos y el estado de ánimo (Shugrue et al, 1997, J Comparative Neurology 388: 507-525).

Los objetivos moleculares para el ER β en estas áreas cerebrales podrían ser el receptor 5HT2a y el transportador

de serotonina (G.Fink & B.E.H.Sumner 1996 Nature 383: 306; B. E. H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press). El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina) participa de la regulación de una cantidad de procesos que pueden verse perjudicados en la menopausia. En especial se vinculan los efectos de la menopausia sobre el estado de ánimo y la cognición con el sistema serotoninérgico. La terapia de reemplazo estrogénico resultó efectiva en el tratamiento de estos trastornos originados por la deficiencia estrogénica, posiblemente por modulación de la expresión del receptor y el transportador del receptor de la serotonina.

Otros sistemas orgánicos con una expresión de ER β comparativamente mayor comprenden al hueso (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138: 4509-4512), el sistema vascular (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), el tracto urogenital (Kifiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483), así como los testículos (Mosselmann S et al., 1996 Febs Lett 392: 49-53), incluyendo los espermatozoides (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). La distribución tisular sugiere que los estrógenos regulan las funciones orgánicas a través del ER β . El hecho de que el ER β sea funcional en este sentido también resulta de las investigaciones en ratones *knockout* ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía provoca la pérdida de masa ósea en

los ratones ERKO, que puede eliminarse por la sustitución estrogénica (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Asimismo, el estradiol inhibe en los vasos sanguíneos de ratones hembras ERKO la proliferación celular de la túnica media vascular y la musculatura lisa (lafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Probablemente estos efectos protectores del estradiol se produzcan en el ratón ERKO a través del ER β .

Algunas observaciones realizadas en los ratones β ERKO proporcionan un indicio de una función del ER β en la próstata y en la vejiga: en ratones machos mayores aparecen síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95:15677-15682). Además, ratones ERKO hembras (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) y machos (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) así como ratones hembras β ERKO (Krege JH, 1998) presentan trastornos en la fertilidad. De esta manera se documenta la importante función de los estrógenos respecto de la conservación de la función testicular y ovárica y la fertilidad.

Se podría lograr un efecto estrogénico selectivo sobre determinados órganos objetivo debido a la diferente distribución de los tejidos o los órganos de ambos subtipos de ER a través de ligandos específicos de los subtipos. Las sustancias, con preferencia el ER β comparado con el ER α fueron descriptas en el ensayo de unión de receptores in vitro por

radical morfolino;

R^3 significa un grupo R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- u-O- $C(O)R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} con el significado indicado en cada caso en R^2 , donde para R^{18} puede haber adicionalmente un radical arilo, heteroarilo o aralquilo;

R^6 y R^7 significan cada uno un átomo de hidrógeno o juntos un enlace adicional;

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- o- R^{22} -con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;

R^8 significa un radical alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado, con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo;

R^9 significa un átomo de hidrógeno, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado con hasta 5 átomos de carbono, o junto con R^{11} un enlace adicional;

R^{11} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^9 o junto con R^{12} un enlace adicional;

$R^{11'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado (F,Cl) que tiene una longitud de cadena lineal máxima de 4 átomos de C,

o un grupo $-X-R^{18'}$, donde X es un átomo de oxígeno o azufre y $R^{18'}$ es un radical alquilo con 1 a 3 átomos de C;

R^{12} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{11} un enlace adicional;

R^{14} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{15} un enlace adicional;

R^{15} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{14} o junto con R^{16} un enlace adicional;

R^{16} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{15} un enlace adicional;

$R^{15'}$ y $R^{16'}$ significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;

R^{17} y $R^{17'}$ significan, en cada caso, un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}$, en todos los casos anteriores con R^{18} , R^{19} y R^{22} con el significado indicado en cada caso en R^2 ; o

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $=CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de

hidrógeno y un átomo de halógeno, o juntos significan un átomo de oxígeno, para el tratamiento de enfermedades y estados originados por la deficiencia estrogénica.

Los posibles sustituyentes en los átomos de carbono 6, 7, 9, 11, 15, 16 y 17 pueden estar en cada caso en la posición α o β .

Según una variante de la invención, se utilizan preferentemente compuestos de la fórmula general I', donde R^2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil

R^3 significa un grupo R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- u-O- $C(O)R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 , donde para R^{18} puede haber adicionalmente un radical arilo o aralquilo;

R^6 y R^7 significan un átomo de hidrógeno;

$R^{6'}$ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil, un grupo R^{22} con el significado indicado en R^2 ;

$R^{7'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- o- R^{22} , con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ,

R^8 significa un radical alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ino;

R^9 significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{11} un enlace adicional,

R^{11} significa un átomo de hidrógeno, o junto con R^9 un enlace adicional;

$R^{11'}$ significa un átomo de hidrógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado (F, Cl) que tiene una longitud de cadena lineal máxima de 4 átomos de C, o un grupo $-X-R^{18'}$, donde X es un átomo de oxígeno o azufre y $R^{18'}$ es un radical alquilo con 1 a 3 átomos de C;

R^{12}, R^{14}, R^{15} y R^{16} significan en cada caso un átomo de hidrógeno;

$R^{16'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18}, R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ,

R^{17} y $R^{17'}$ significan, en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $-O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$, un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}-$ en todos los casos anteriores con R^{18}, R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ; así como

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $= CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de

hidrógeno y un átomo de halógeno, o juntos un átomo de oxígeno.

Otra variante preferida de la presente invención prevé la utilización de estos compuestos de la fórmula general I', donde

R² significa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxil,

R³ significa un grupo R¹⁸ -O-, R¹⁹SO₂-O- u-O- C(O)R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R², donde para R¹⁸ puede haber adicionalmente un radical arilo o aralquilo;

R⁶ y R⁷ significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

R^{6'} significan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil,

R^{7'} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo R¹⁸ -O-, R¹⁹SO₂-O- o-R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R²;

R⁸ significa un radical alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente fluorado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etileno o prop-1-ino;

R⁹ significa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o junto con R¹¹ un enlace adicional;

R^{11'} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo alquilo C₁-C₄ saturado de cadena lineal o ramificada, un grupo -X- R^{18'}, donde X es un átomo de

azufre y $R^{18'}$ es un grupo alquilo C_1-C_3 saturado, de cadena lineal o ramificada, un grupo clorometilo o cloroetil; o

R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} significan en cada caso un átomo de hidrógeno;

$R^{16'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro o un grupo $R^{18}-O-$ o $-R^{22}-$, con R^{18} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;

R^{17} y $R^{17'}$ significan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2 -O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $-O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18} -$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}-$, en todos los casos anteriores con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ; o

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $=CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno, o significan juntos un átomo de oxígeno.

Según otra variante se utilizan los derivados 8β-sustituídos de estra-1,3,5(10)-trieno de la fórmula general I', donde $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ y R^{16} son, en cada caso, un átomo de hidrógeno o $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ y R^{16} son, en cada caso, un átomo de hidrógeno, así como R^9 y R^{11} son

juntos un enlace adicional y todos los demás sustituyentes tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Cuando los derivados del estratrieno de la fórmula general I' contienen otros enlaces dobles en el anillo B, C y/o D, existe preferentemente un enlace doble en la posición 9(11), 14(15) ó 15(16) o dos enlaces dobles en las posiciones 9(11) y 14(15) ó 15(16).

Otra variante de la invención son los derivados del estratrieno de la fórmula general I' donde

R^{17} y $R^{17'}$ significan un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$; un grupo $R^{18}-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}$, con R^{18} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 .

De estos últimos grupos mencionados se prefieren, a su vez, aquellos derivados de los gonatrienos, donde

R^{17} y $R^{17'}$ son un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alqueno C_2-C_4

y, de preferencia especial, aquellos donde

R^{17} y $R^{17'}$ son un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etinilo o prop-1-inilo.

Finalmente, una forma de realización consiste en que $R^{16'}$ es un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^2 , R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso un átomo de hidrógeno, y todos los demás sustituyentes pueden tener los significados indicados en la fórmula general I'.

Según la presente invención se prefiere utilizar uno o

62
b3

más de los siguientes compuestos:

8 β -metil-estra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -vinil-estra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -etil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -vinil-estradiol-3-sulfamato

8 β -vinil-estradiol-3, 17-disulfamato

8 β -vinil-estradiol-3-(N-acetil)-sulfamato

8 β -vinil-estron-3-sulfamato

8 β -vinil-estron-3-acetato

8 β -vinil-estriol

8 β -vinil-estriol-3-sulfamato

8 β -metil-estron-3-sulfamato

8 β -metil-estriol

8 β - (prop- (Z) -enil) -estradiol

8 β - (n-propil) -estradiol

8 β -etinil-estradiol

17 α -etinil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

16 α -flúor- 8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8 β -vinil-estradiol-diacetato

8 β -metil-estradiol-diacetato

8 β -vinil-estradiol-17-valerianato

17 β -acetoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

8 β -vinil-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -etil-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

Otras posibilidades de realización de la presente invención resultan de las reivindicaciones secundarias.

Además de la presente utilización de los compuestos de la fórmula general I', la invención se refiere también a los compuestos de la fórmula general I en sí mismos. Ellos son los compuestos de la fórmula general I', excepto aquellos compuestos de la fórmula I' donde

R³ representa un grupo hidroxí, metoxi o acetilo, y al mismo tiempo

65
65

R^2 representa un átomo de hidrógeno,
 R^6 , $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ representan, en cada caso, un átomo de hidrógeno;
 R^8 representa un grupo metilo,
 R^9 representa un átomo de hidrógeno o
 R^9 y R^{11} representan juntos un enlace adicional,
 $R^{11'}$ y R^{12} representan, en cada caso, un átomo de hidrógeno,
 R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} y $R^{16'}$ representan, en cada caso, un átomo de hidrógeno, así como
 R^{17} y $R^{17'}$ representan un grupo β -hidroxi y un átomo de hidrógeno; un grupo β (2- bromoacetil)oxi y un átomo de hidrógeno; un grupo β -acetilo y un átomo de hidrógeno; un grupo β -carboxilo y un átomo de hidrógeno; o
 R^{17} y $R^{17'}$ representan juntos un átomo de oxígeno.

Este grupo de compuestos no reivindicado en el alcance de la fórmula general I' ya se conoce de las siguientes referencias en las patentes y bibliografía:

FR M2743

Los, Marinus; US 3806546

Los, Marinus; US 3736345

Los, Marinus; US 3681407

Los, Marinus, US 3501530

Nagata, Wataru; Itazaki, Hiroshi; JP 45024573

Nagata, Wataru; Itazaki, Hiroshi; Takegawa, Bunichi; JP 45024139

Nagata, Wataru, Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004060
 Nagata, Wataru, Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004059
 Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004058
 Sakai, Kiyoshi, Amemiya, Shigeo; Chem. Pharm. Bull. (1970),
 18(3), 641-3

Yoshioka, Kouichi; Goto, Giichi; Hiraga, Kentaro; Miki, Ta-
 kuichi, Chem. Pharm. Bull. (1973), 21(11), 2427-31

Tori, K.; Editor(es): James, Vivian H. T; Horm. Steroids,
 Proc. Int. Congr., 3rd (1971), Meeting Date 1970, 205-13

Tsukuda, Yoshisuke; Sato, Tomohiro; Shiro, Motoo; Koyama,
 Hirozo; J. Chem. Soc. B (1969), (4), 336-41

Tsukuda, Yoshiko; Itazaki, Hiroshi; Nagata, Wataru; Sato,
 Tomohiro; Shiro, Motoo; Koyama, Hirozo, Chem. Ind. (Londres)
 (1967), (48), 2047-8

Nakai, Hisayoshi; Koyama, Hirozo; Acta Crystallogr. (1967),
 23(4), 674.

Aún no se ha descripto un efecto estrogénico selectivo
 y la utilización de los compuestos conocidos en el sentido
 de la presente invención.

Los estratrienos ya conocidos se describen en su mayor
 parte como intermediarios, como estrógenos en el sentido
 usual o para aplicar en procedimientos analíticos.

En los compuestos de las fórmulas generales I y I', así
 como en las estructuras parciales II y II' que se describen
 a continuación, para un átomo de halógeno siempre puede ha-

haber un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo; se prefiere un átomo de flúor. Para la posición 11β también se debe mencionar, en particular, a un átomo de cloro como sustituyente. En el caso de los radicales de hidrocarburos que pueden estar parcial o completamente halogenados, se trata especialmente de radicales fluorados.

El radical de hidrocarburo R^{18} es, p.ej., un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo.

Los grupos alcoxi OR^{18} en los compuestos de las fórmulas generales I y I', así como en las estructuras parciales II y II' descriptas a continuación, pueden contener 1 a 6 átomos de carbono en cada caso, prefiriéndose los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

Los representan para los radicales alquilo C_1-C_5 R^{20} y R^{21} son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo.

Como representantes para los radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada R^{22} con 1 hasta max. 10 átomos de carbono han de mencionarse, p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; se prefieren metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Como grupos alquilo perfluorados han de mencionarse, p.ej., trifluorometilo, pentafluoretilo y nonafluorobutilo.

Los representantes de los grupos alquilo parcialmente fluorados son, p.ej., 2,2,2-trifluoroetilo, 5,5,5,4,4-pentafluoropentilo, 6,6,6,5,5,4,4,3,3-nonafluorohexilo, etc.

Como grupo cicloalquilo C_3-C_7 ha de mencionarse un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

Un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15} presenta 3 a 7 átomos de carbono en la parte del cicloalquilo; los representantes típicos son los grupos cicloalquilo recién mencionados. La parte del alquilo presenta hasta 8 átomos de carbono.

Como ejemplos para un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15} han de mencionarse los grupos ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etc.

En el caso del radical arilo, se trata de un radical fenilo, 1-ó 2-naftilo en el sentido de la presente invención; se prefiere el radical fenilo.

El arilo siempre incluye un radical heteroarilo. Los ejemplos de un radical heteroarilo son el radical 2-,3-,o 4-piridinilo, el radical 2-ó 3-furilo, el radical 2-ó 3-tienilo, el radical 2-ó 3-pirrolilo, el radical 2-,4-ó 5-imidazolilo, el radical pirazinilo, el radical 2-,4 ó 5-pirimidinilo o el radical 3-ó 4-piridazinilo.

Como sustituyentes para un radical arilo o heteroarilo han de mencionarse, p.ej., un grupo metilo-, etilo-, trifluorometilo-, pentafluoroetilo-, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno- (flúoro, cloro, bromo, yodo), hidro-

hidroxi-, amino-, mono(alquilo- C_1 - C_8)-o di(alquilo- C_1 - C_8)amino, donde ambos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquilo)amino, donde ambos grupos aralquilo son idénticos o diferentes.

En el caso de un radical aralquilo se trata de un radical que contiene en el anillo hasta 14, de preferencia de 6 a 10 átomos de C y en la cadena del alquilo 1 a 8, de preferencia 1 a 4 átomos de C. De esta manera se tienen en cuenta como radicales aralquilo, p.ej., bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos una o varias veces por halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, grupos alquilo C_1 - C_{20} , acilo C_1 - C_{20} , aciloxi C_1 - C_{20} .

Los grupos alquilo o los radicales de hidrocarburos pueden estar parcial o completamente fluorados o sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupo hidroxí o grupos alcoxi C_1 - C_4 .

Por radical alqueno C_2 - C_5 -alqueno se entiende en primer lugar un radical vinilo o alilo.

Otras variantes de la invención prevén uno o varios enlaces dobles opcionalmente conjugados, en los anillos B, C y D de la estructura de los estratrienos, y uno o varios enlaces dobles en las posiciones 6, 7; 7, 8; 9, 11; 11, 12; 14, 15 y 15, 16. Se prefiere un enlace doble en la posición 7, 8 o en la posición 11, 12 o dos enlaces dobles en las posicio-

nes 6, 7 y 8, 9 (es decir, junto con el anillo aromático A se forma el sistema de la naftalina).

Uno o varios grupos hidroxilo en los átomos de C 3, 16 y 17 puede estar esterificados con un ácido mono- o policarboxílico C_1-C_{14} alifático, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado o un ácido carboxílico aromático o con un α -o β -aminoácido.

Se tienen en cuenta como dichos ácidos carboxílicos para esterificación, p.ej.: ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido pivalico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido acrílico, ácido propiólico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido oleico, ácido elaídico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valérico o ácido pivalico.

Ácidos dicarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucónico, ácido citracónico, ácido mesacónico.

Ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzoico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido naftoico, ácido o-,m-y p-toluico, ácido hidratrópico, ácido atrópico, ácido cinámico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico.

Se prefiere la esterificación con ácido benzoico.

Como aminoácidos se tienen en cuenta los representantes de esta clase de sustancias conocidas por el profesional, p.ej., alanina, β -alanina, arginina, cisteína, cistina, glicina, histidina, leucina, isoleucina, fenilalanina, prolina, etc. Se prefiere la esterificación con β -alanina.

Según la presente invención se prefieren los siguientes compuestos:

8 β -vinil-estra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10), 9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluorovinil-3-metoxi-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -etil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -vinil-estradiol-3-sulfamato

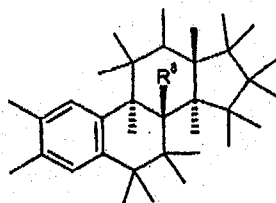
8 β -vinil-estradiol-3,17-disulfamato

8 β -vinil-estradiol-3-(N-acetil)-sulfamato

8 β -vinil-estron-3-sulfamato

8 β -vinil-estron-3-acetato
8 β -vinil-estriol
8 β -vinil-estriol-3-sulfamato
8 β -metil-estron-3-sulfamato
8 β -metil-estriol
8 β - (prop- (Z) -enil) -estradiol
8 β - (n-propil) -estradiol
8 β -etinil-estradiol
17 α -etinil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
16 α -flúor- 8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
8 β -vinil-estradiol-diacetato
8 β -metil-estradiol-diacetato
8 β -vinil-estradiol-17-valerianato
17 β -acetoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
8 β -vinil-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8 β -etil-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de la parte estructural de la fórmula II (parte estructural de estra-1,3,5(10)trieno 8 β -sustituido)



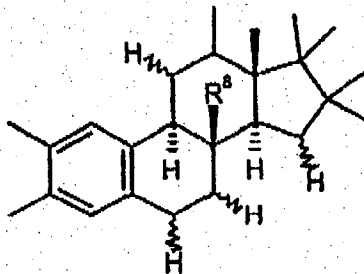
(II)

donde R⁸ representa un radical alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo, como componente de la estructura general de los compuestos que presentan *in vitro* una disociación con respecto a la unión con preparaciones de receptores estrogénicos de próstata y útero de ratas, y especialmente como componente de la estructura general de aquellos compuestos que presentan una disociación a favor de su efecto estrógeno en el hueso en comparación con el útero.

Además del anillo aromático A puede haber uno o varios enlaces dobles en el anillo B, C y/o D en las posiciones 6(7); 9(11); 11(12); 14(15) y 15(16).

Los posibles sustituyentes en los átomos de carbono 6, 7, 11, 15, 16 pueden estar en cada caso, en la posición α o β .

La presente invención se refiere preferentemente a aquellas partes de la estructura de la fórmula general II'



donde R^8 representa un radical alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo.

Asimismo, estas partes estructurales pueden presentar además del anillo aromático A uno o varios enlaces dobles en el anillo B, C y/o D.

Los posibles sustituyentes en los átomos de carbono 6, 7, 11, 15, 16 y 17 pueden estar, a su vez, en la correspondiente posición α o β .

Los ésteres de los estratrienos 8β -sustituidos de la invención presentan ventajas como profármacos frente a los principios activos no esterificados con respecto a su modo de aplicación, su forma de acción, su potencia y la duración de su efecto.

Los sulfamatos de los estratrienos 8β -sustituidos conformes a la invención también presentan ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estos efectos ya fueron descritos para otros sulfamatos esteroides (J.Steroid Biochem, Molec. Biol, 55, 395-403 (1995); Exp. Opinion In-

vest. Drugs 7, 575-589 (1998)).

En la presente solicitud de patente se describen esteroides que se toman como base para la estructura de los estradiol-1,3,5(10)-trienos 8 β -sustituídos, para el tratamiento de enfermedades y estados mediados por el receptor estrogénico β como estrógenos selectivos, los cuales presentan *in vitro* una disociación respecto de la unión con preparaciones de receptores estrogénicos de próstata y útero de ratas e *in vivo* preferentemente una disociación, p.ej., respecto del efecto sobre el hueso en comparación con el efecto sobre el útero: estas sustancias actúan en un amplio rango posológico, protegiendo los huesos sin estimular el útero.

Además, estas sustancias pueden presentar en la rata macho un efecto protector contra la pérdida de masa ósea inducida por la orquiectomía, sin inhibir la secreción de las hormonas hipofisarias LH y FSH. En el mismo rango posológico, su efecto sobre el hígado es escaso.

Las sustancias ejercen además un efecto de tipo estrógeno sobre el sistema vascular y las funciones cerebrales. Las sustancias con un mayor enlace con el receptor estrogénico de la próstata de ratas comparado con el del útero de ratas son más potentes en cuanto al incremento de la expresión del receptor y el transportador de serotonina, en comparación con su efecto positivo sobre la distribución de LH. Por ello, los procesos en cuya regulación de neurotransmisores

res participa la serotonina, se ven influidos favorablemente, y los compuestos de la invención ejercen una influencia positiva sobre todo sobre el estado anímico y la cognición.

Pueden utilizarse como estrógenos en el sentido descrito en la WO 97/45125 para producir medicamentos para influir el nivel de serotonina o de ARNm de serotonina en el ser humano.

Se halló que los estra-1,3,5(10)-trienos 8β -sustituidos de la invención son apropiados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversos estados y enfermedades que se caracterizan por un mayor contenido de receptores estrogénicos β que de receptores estrogénicos α en el correspondiente tejido u órgano-objetivo.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I (o sales de adición de ácidos fisiológicamente tolerables con ácidos orgánicos e inorgánicos de los mismos) y a la utilización de los compuestos de la fórmula general I' para preparar medicamentos, en especial para las indicaciones que figuran a continuación.

Los compuestos pueden aplicarse para las siguientes indicaciones, tanto luego de la administración oral como parenteral.

Los novedosos estrógenos selectivos descritos en la presente invención pueden aplicarse como componentes indivi-

72
77

duales en preparaciones farmacéuticas o en combinación, sobre todo con antiestrógenos o gestágenos. Se prefiere sobre todo la combinación estrogénica selectiva con antiestrógenos selectivos de $ER\alpha$, o con antiestrógenos de acción periférica selectiva, es decir, que no pasan la barrera hematoencefálica.

Las sustancias y los fármacos que las contienen son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos peri y posmenopáusicos, en especial oleadas de calor, trastornos del sueño, irritabilidad, cambios anímicos, incontinencia, atrofia vaginal, afecciones anímicas originadas por la deficiencia hormonal. Asimismo, las sustancias son apropiadas para la sustitución hormonal y la terapia de trastornos originados por la deficiencia hormonal en caso de disfunción quirúrgica, medicamentosa u ovárica originada por otra causa. Aquí corresponde también la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas y hombres andropáusicos, en mujeres con histerectomía o en mujeres que fueron tratadas con agonistas o antagonistas de LHRH.

Los compuestos también son apropiados para aliviar los síntomas de la andropausia y menopausia, es decir, para la terapia de reemplazo hormonal masculina y femenina (HRT), y tanto para la prevención como para el tratamiento, además para el tratamiento de los trastornos que están acompañados de una dismenorrea, así como para el tratamiento del acné.

Además, las sustancias son apropiadas para la profi-

78
78

laxis de la pérdida de masa ósea originada por la deficiencia hormonal y la osteoporosis, para la prevención de enfermedades cardiocirculatorias, en especial enfermedades vasculares como aterosclerosis, para la inhibición de la proliferación de las células de la musculatura lisa arterial, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y para la prevención de afecciones neurodegenerativas originadas por la deficiencia hormonal, como el mal de Alzheimer, así como la disminución de la memoria y la capacidad de aprendizaje originadas por la deficiencia hormonal.

Por otro lado, las sustancias son aplicables para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del sistema inmune, en especial enfermedades autoinmunes, como p.ej. artritis reumatoidea.

Además, los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos de la fertilidad masculina y enfermedades prostáticas.

Los compuestos también pueden aplicarse en combinación con las vitaminas naturales D3 o con análogos de calcitriol para la conformación ósea o como terapia de apoyo de aquellas terapias que provocan una pérdida de masa ósea (p.ej., una terapia con glucocorticoides, quimioterapia).

Finalmente, los compuestos de la fórmula general I' pueden utilizarse en combinación con antagonistas de los receptores de la progesterona, en especial para aplicarlos en

la terapia de reemplazo hormonal y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para una aplicación simultánea, secuencial o separada para la terapia selectiva de estrógenos de estados perimenopáusicos o posmenopáusicos ya se describió en la EP-A 0 346 014.

La cantidad a administrar de un compuesto de la fórmula general I' oscila dentro de un amplio rango y puede cubrir cualquier cantidad activa. En función del estado a tratar y el tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,01 $\mu\text{g/kg}$ -10 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,04 $\mu\text{g/kg}$ -1 mg/kg de peso corporal, por día. En el ser humano, esto equivale a una dosis de 0,8 μg a 800 mg, preferentemente de 3,2 μg a 80 mg, por día.

Una unidad de dosis equivale de la invención a 1,6 μg a 200 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general I'.

Los compuestos de la invención y las sales de adición de ácidos son adecuados para preparar composiciones y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contienen como principio activo uno o varios de los compuestos de la invención o sus sales de adición de ácidos, opcionalmente en mezcla con otras sustancias de eficacia farmacológica o farmacéutica. La preparación de los medicamentos se realiza de manera conocida, pudiendo utilizarse

los excipientes conocidos y farmacéuticamente usuales, así como los demás vehículos y diluyentes usuales.

Como vehículos y excipientes se tienen en cuenta, p.ej., aquellos que se recomiendan o indican en las citas bibliográficas como excipientes para el área de farmacia, cosmética y afines: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4(1953),pág. 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), pág.918 ff.,H.v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm.Ind, cuadernillo 2, 1961, pág.72 y ff.: Dr.H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG.Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, p.ej. por vía intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden implantarse en el tejido.

Para la administración oral se tienen en cuenta las cápsulas, las píldoras, los comprimidos, las grageas, etc. Las unidades posológicas pueden contener, además del principio activo, un vehículo farmacéuticamente tolerable como, p.ej., almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, deslizantes, gel de sílice, talco, etc.

Para la administración parenteral, los principios activos pueden disolverse o suspenderse en un diluyente de tolerancia fisiológica. Como diluyentes se utilizan muy frecuen-

temente los aceites con o sin el agregado de un solubilizante, una sustancia tensioactiva, un agente de suspensión o de emulsión. Los ejemplos para los aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de porotos de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden utilizarse en forma de una inyección de acción prolongada o un preparado para implante que pueden formularse de forma tal que se posibilite una liberación prolongada del principio activo.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, p. ej., polímeros biodegradables o siliconas sintéticas como, p. ej., caucho siliconado. Los principios activos pueden elaborarse además para la aplicación percutánea, p. ej., en un emplasto.

Para la preparación de sistemas intravaginales (p. ej., anillos vaginales) o intrauterinos (p. ej., DIU, espirales, IUS, Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I' para la administración local son adecuados diversos polímeros como, p. ej., los polímeros siliconados, vinilacetato de etileno, polietileno o polipropileno.

A fin de lograr una mejor biodisponibilidad del principio activo, los compuestos pueden formularse también como ciclodextrinclatratos. Para ello se transforman los compuestos con α , β o γ -ciclodextrina o los derivados de ellos

(PCT/EP95/02656).

De la invención, los compuestos de la fórmula general I' también pueden encapsularse con liposomas.

Métodos

Estudios del enlace de receptores de estrógeno

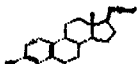
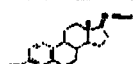
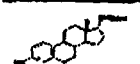
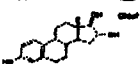
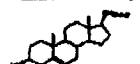
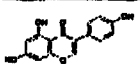
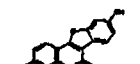
La afinidad de enlace de los nuevos estrógenos selectivos fue probada en experimentos de competición para los cuales se usó 3H-estradiol como ligando, en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y de útero de ratas. Se realizó tanto la preparación del citosol de la próstata como el ensayo de receptor de estrógeno con el citosol de la próstata, según se describe en Testas et al. (1981) (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109; 1287-1289).

La preparación de citosol de útero de ratas, y el ensayo de receptores con el citosol con contenido ER se realizó -en principio- como describen Stack y Gorski, 1985, (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) pero con algunas modificaciones, como describen Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

Las sustancias descritas en esta patente, presentan una afinidad de enlace mayor con el receptor de estrógeno, obtenido de próstata de ratas, que con el receptor de estrógeno, obtenido de útero de ratas. Aquí se parte del hecho de que ER β predomina sobre ER α en la próstata de ratas, mientras que en el útero de ratas, ER α predomina sobre ER β . La

tabla 1 muestra que la proporción de enlaces con el receptor de próstata y de útero coincide cualitativamente con el cociente de la afinidad de enlace relativa (RBA) con ER β humanos y ER α de ratas. (Según Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) (Tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	Estructura	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	ER (RBA) Útero ratas	ER (RBA) Próstata ratas	ER prost./ ER útero
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrón		60	37	0.6	3	2	0,8
17 α - Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5- Androsten- diol		6	17	3	0.1	5	50
Genisteína		5	36	7	0.1	10	100
Cumestrol		94	185	2	1,3	24	18

*: cita de: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

La tabla 2 muestra los resultados correspondientes al compuesto que se utiliza de acuerdo con la invención, 8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (compuesto D) y los resultados correspondientes a los siguientes compuestos de la invención

8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (A)

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (B)

8 β -(2,2-difluorvinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C) y

8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (E).

Tabla 2

Compuesto	RBA útero rata	RBA próstata rata
8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (A)	1	83
8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (B)	0.7	63
8 β -(2,2-difluorvinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C)	0.9	5
8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (D)	1.3	67
8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (E)	<0.3	7

Los compuestos A, B, C, D y E muestran una afinidad de enlace mayor con el receptor de estrógeno de la próstata de ratas que con el receptor de estrógeno del útero de ratas.

Además, estudios realizados in vivo confirmaron la posibilidad de pronóstico del 'sistema de ensayos de ER de próstata contra ER de útero' en lo referente a la acción selectiva del tejido. In vivo, las sustancias que tienen pre-

ferencia por ER de próstata están disociadas preferentemente con respecto a la acción en huesos y en útero, favoreciendo la acción en huesos. Las sustancias con mayor enlace con el receptor de estrógeno de próstata de ratas, -comparado con el de útero de ratas-, son, además, más potentes en lo que se refiere al aumento de la expresión de receptores y transportadores de serotonina, en comparación con su efecto positivo sobre la distribución de LH.

Estudios óseos

Ratas hembra de 3 meses de edad fueron sometidas a una ovariectomía e inmediatamente después de la operación y durante 28 días fueron tratadas una vez por día con el compuesto de ensayo. La aplicación se efectúa subcutáneamente en aceite de araquina/etanol. Los animales son sacrificados al día siguiente de la última aplicación, y se les extrae tanto la tibia como el útero. Los úteros son pesados, fijados y luego preparados para estudios histológicos. La determinación de la masa ósea se efectúa ex vivo en huesos largos preparados con pQCT (tomografía computarizada cuantitativa). Las mediciones se realizan a cada 4 - 6 mm de distancia desde la cabeza de la articulación de la tibia proximal.

A raíz de la ovariectomía se reduce la masa del hueso trabecular en la zona medida, desde aprox. 400 mg $\text{Ca}^{2+}/\text{cm}^3$ a aprox. 300 mg $\text{Ca}^{2+}/\text{cm}^3$. Con el tratamiento con un compuesto de la fórmula general I según la presente invención, se evi-

ta o se inhibe la reducción de la masa ósea. Se midió la masa ósea en la tibia proximal.

In vivo, se observa la mayor afinidad de enlace con el receptor de estrógeno de próstata de ratas, que con el receptor de estrógeno del útero de ratas con cantidades notablemente menores de los compuestos de la invención en lo que se refiere a la pérdida de masa ósea, con las que se logra un 50% de protección ósea en comparación con las cantidades que producen un 50% de estimulación del útero, lo que se puede comprobar en ratas hembra no tratadas y ratas sometidas a una ovariectomía 28 días después de haberse efectuado la ovariectomía, a diferencia de animales intactos sometidos a una cirugía simulada.

La acción vascular de los estrógenos de la invención se determina en el modelo de la rata con *knockout* de ApoE, como la describe R. Elhage et al., 1997, y en el modelo del daño vascular inducido por catéter con globo (modelo de restenosis) (Elhage R. et al. 1997, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17: 2679-2684).

Para comprobar la acción de los estrógenos en el funcionamiento cerebral, se usa la expresión de mRNA de oxitocina, de receptores de oxitocina o vasopresina como parámetros sucedáneos (Hrabovszky E et al. 1998, *Endocrinology* 1339: 2600-2604). Ratas sometidas a una ovariectomía son tratadas durante 7 días con la sustancia de ensayo o con el ve-

hículo (Aplicación: subcutánea u oral, 6 veces por día). Al séptimo día después de la primera aplicación, se decapitan los animales, se determina el peso del útero y se estudia el nivel de mRNA en oxitocina, en el receptor de oxitocina o de vasopresina por hibridación in situ de secciones apropiadas del cerebro. Se determinan los valores ED_{50} con respecto a la estimulación del crecimiento del útero y de la inducción del mRNA en receptores de oxitocina.

Otra posibilidad para verificar in vivo la acción estrogénica dissociada de las sustancias de la invención, consiste en medir, luego de una aplicación única de las sustancias a las ratas, los efectos sobre la expresión de los niveles de receptores 5HT_{2a} y de proteína en el transportador de serotonina y de mRNA en áreas del cerebro que contengan ER β . Comparando con el efecto provocado en la expresión del receptor de serotonina y del transportador, se mide el efecto sobre la secreción de LH. Las sustancias que tienen mejor enlace con el receptor de estrógeno de próstata de ratas, - comparado con el de útero de ratas-, son más potentes con respecto al aumento de la expresión de receptores y transportadores de serotonina, en comparación con su efecto positivo sobre la distribución de LH. La densidad del receptor y del transportador de serotonina se determina con ligandos radiactivos en secciones cerebrales, determinándose el correspondiente mRNA efectuando una hibridación in situ. El

método se encuentra descrito en la bibliografía: G. Fink & B.E.H.Summer 1996 Nature 383:306; B. E.H. Summer et al.1999 Molecular Brain Research, in press.

En coincidencia con su mayor enlace con receptores de estrógeno de próstata de ratas, en comparación con los receptores de estrógeno de úteros de ratas, las sustancias A, B, C, D y E de la invención aumentan la expresión del receptor de serotonina y del transportador.

Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención correspondientes a la fórmula general I (y I', respectivamente) se preparan como se indica en los ejemplos. Con un procedimiento análogo y usando reactivos homólogos de los reactivos que se describen en los ej., se obtienen otros compuestos de la fórmula general I'.

La eterificación y/o esterificación de grupos hidroxilares se efectúa siguiendo los métodos conocidos de las reglas del arte.

Los compuestos de la invención pueden encontrarse en los átomos de carbono 6, 7, 11, 15, 16 y 17 como esteroisómeros α , β . Al preparar los compuestos según los métodos descritos, los compuestos precipitan generalmente en mezclas de los correspondientes isómeros α, β . Las mezclas pueden separarse, p.ej., usando métodos cromatográficos.

Pueden encontrarse sustituyentes de la fórmula general

I en la forma definitiva o en forma de un precursor en el producto de partida, es decir en una estrona sustituida correspondiente al producto final que se desee.

Así, p.ej., se puede introducir un sustituyente o un precursor reactivo en el átomo de carbono 7 por adición nucleófila del sustituyente o un precursor en una 6-vinilsulfona (DE 42 18 743 Al). Aquí, se obtienen en diferentes proporciones, independientemente de los componentes reactivos y de las condiciones reactivas seleccionadas, compuestos sustituidos en 7α y 7β que p.ej., pueden separarse aplicando métodos cromatográficos.

Se introducen y opcionalmente se continúan sintetizando sustituyentes en 17 por adición nucleófila del sustituyente deseado o un precursor reactivo de ése.

Los ésteres del ácido estratriencarboxílico sustituidos en 8β son preparados en forma análoga a métodos también conocidos, a partir de los correspondientes hidroxiesteroideos (véase p.ej., Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen A.Kleemann, J.Engel', Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978. Arzneimittel, Fortschritte 1972 a 1985; A. Kleemann, E.Lindner, J.Engel (Editorial), VCH 1987, pág. 773-814).

Los sulfamatos de estratrieno de la invención son accesibles en la forma de por sí conocida, a partir de los correspondientes hidroxiesteroideos, esterificando con sulfamoylcloruros en presencia de una base (Z. Chem. 15, 270-272

(1975); Steroids 61, 710 717 (1996)).

La acilación subsiguiente del grupo sulfamida produce los (N-acil)sulfamatos de la invención, para los que se comprobaron ventajas farmacocinéticas ya en el caso de ausencia de un sustituyente en 8 (compárese DE 195 40 233 A1).

La esterificación regioselectiva de esteroides polihidroxilados con sulfamoilcloruros sustituidos en N y no sustituidos en N, se realiza luego de proteger parcialmente aquellos grupos hidroxilo que deben quedar sin esterificar. Los éteres de sililo resultaron ser grupos protectores con reactividad selectiva apropiada para este fin, dado que son estables en las condiciones de la formación de sulfamatos y el grupo sulfamato queda intacto cuando los éteres de sililo son nuevamente separados para regenerar el/los restante(s) grupo(s) hidroxilo que se encuentran aún en la molécula (Steroids 61, 710-717(1996)). También se pueden preparar los sulfamatos de la invención con uno o con varios grupos adicionales hidroxilo en la molécula si se parte de hidroxice-tonas esteroideas apropiadas. Primero, se someten a una sulfamoilación uno o varios grupos hidroxilo disponibles, según el objetivo propuesto. Luego, se pueden transformar los grupos sulfamato en presencia de una base, eventualmente con un acilcloruro deseado, en los correspondientes /N-acil)sulfamatos. Los nuevos oxosulfamatos o los oxo-(n-acil)sulfamatos se hacen reaccionar transformándolos en los correspondientes

hidroxisulfamatos o hidrox-(n-acil)sulfamatos (Steroids 61, 710-717 (1996)). Entre los agentes de reducción apropiados se cuenta el borhidruro de sodio y el complejo de borano y dimetilsulfuro.

Por ej., se pueden funcionalizar en el átomo de carbono 2 por sustitución electrófila, luego de efectuar una deprotonización previa de la posición 2 del correspondiente 3-(2-tetrahidropiranyl)- ó 3-metiléter con una base de litio (p. ej., metil-litio, butil-litio). Así, p.ej., es posible introducir un átomo de fluoruro transformando el sustrato activado C-H, con un reactivo fluorescente como n-fluormetansulfonimida (WO 94/24098).

La introducción de sustituyentes variables en los anillos B, C y D de la estructura de estratrieno puede efectuarse principalmente según la teoría química conocida, con la que se preparan los correspondientes derivados de estratrieno no sustituidos en la posición 8 (véase más abajo: Steroide, L.F.Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim / Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J.Fried, J.A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F.J.Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1990). Esto se refiere, p.ej., a la introducción de sustituyentes tales como grupos hidroxilo o alquilo, alquilo, grupos alqueno o alquino o halóge-

no, especialmente flúor.

Se pueden introducir también sustituyentes de la fórmula general I en la etapa de los estratrienos sustituidos en posición 8. Esto puede ser conveniente o necesario, especialmente para la sustitución múltiple del compuesto final deseado.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención.

Las rutas generales de síntesis correspondientes a estos ejemplos están representadas en los esquemas 1 a 3.

Como material de partida para tales síntesis sirven los derivados de 11-ceto-estratetraeno del tipo 1 y 2 (US 3491 089, Tetrahedron Letters, 1967, 37, 3603.), que son sustituidos estereoselectivamente en la posición 8β al efectuar la transformación con dietilaluminiocianuro. Por subsiguiente reducción de la función carbonilo en C(11) y eliminación del grupo hidroxilo que se obtuvo, se llega a los estradiol, 1,3,5 (10),9(11)-tetraenos, sustituidos en 8β , que a su vez pueden ser transformados en 8β -aldehídos. Con una funcionalización, p.ej., con reacciones de Wittig, con subsiguiente eliminación de los grupos protectores, se obtienen esteroides 8β de la invención.

Los derivados de estradiol oxigenados en la posición 11 que se obtuvieron primero en esta secuencia, pueden ser transformados en el esteroide según múltiples patrones de

sustitución, al igual que el doble enlace C(9)-C(11), según los métodos conocidos del arte. Por ej., se puede transformar un grupo hidroxilo en posición 11 α según el método descrito por Vorbrüggen et al., en un átomo de flúor en posición 11 β .

Para preparar los derivados de la invención a partir de los derivados de estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -dioles sin sustituyentes en la posición 17, se aplica, sobre todo, la siguiente estrategia de síntesis. Se protege la función carbonilo en la posición 8 β como acetal. Luego de la posterior oxidación, se puede transformar el cetoesteroide-17 en una sulfonylhidrazona, en el caso más sencillo, transformando con fenilsulfonylhidrazida. Por una reacción de reducción se forma la olefina en C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), en la que se acumula hipobromuro en forma regio/estereoselectiva. La deshalogenización de la reducción y la eliminación del grupo protector acetal en 8 β abren el camino para las transformaciones en los compuestos de la invención. Los alcoholes en posición 16 β que se obtienen de este modo, pueden ser transformados con métodos conocidos en el epímero-16 α (Synthesis 1980, 1).

Otra variante para introducir el grupo hidroxilo en el átomo C-16 consiste en la hidrobromación del doble enlace 16(17) con boranos exigentes estéricamente. De esta reacción se sabe que produce productos oxigenados en posición 16 (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). Consecuentemente, la transfor-

94
94

mación de los estro-1,3,5(10),16-tetraenos-17 con 9-borabicyclo [3.3.1]nonano produce, luego de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino, 16 α -hidroxiestratrienos. En forma subordinada se forman con esta reacción los epímeros 16 β -hidroxiesteroides. Otras transformaciones en el sustituyente 8 β producen luego, compuestos de la fórmula general I de la invención.

Los métodos de síntesis característicos, pero no restrictivos, que son útiles para crear patrones de sustitución representativos en la estructura de la estrona, también en combinación con varios sustituyentes, se pueden encontrar en: C(1) J.Chem.Soc.(C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743, C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J.Org.Chem.1970, 35, 468; C(11) J.Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 und J.Org.Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J.Chem. Soc. Perk, 1 1973, 2095; C(15) J. Chem.Soc.Perk.1 1996, 1269.); C(13 α)Mendeleev Commun.1994, 187; C(14 β) Z.Chem.23,1983, 410.

En los ejemplos y en los esquemas, se usan las siguientes abreviaturas:

THF = Tetrahydrofurano; THP = Tetrahydropiran-2-ilo, DHP = Dihidropirano; DMSO = Dimetilsulfóxido; MTBE = Metil-ter-butyléter; DIBAL = Hidruro de diisobutilaluminio; LTBAH hidruro de litio-tri-ter-butoxialuminio;

Ejemplo 1**3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),8-tetraen-11-ona (2)**

Se adicionó a 15.29g 11-ceto-3-metoxi-estra-1,3,5(10),8-tetraen-17 β -eno (1) en 35 ml diclorometano a temperatura ambiente, 47 ml dihidropirano y 0.96 g piridintolueno-sulfonato y se agitó durante 2 h. Luego se agitó la solución reactiva varias veces con solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio, se lavó con agua y se secó con sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado en vacío y el sedimento fue purificado en silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo = 8/2). Se obtuvieron 16.8 g (83 %) de un aceite levemente amarillento, viscoso.

8 β -ciano-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona (3)

A una temperatura de -5°C se adicionaron por goteo en atmósfera de argón a una solución de 24.5 g de 11-cetosteroide 2 en 330 ml tolueno, 195 ml dietilaluminocianuro (1.0 M, en tolueno) y se agitó durante 1.5 h con enfriamiento continuo. Luego se vertió la mezcla sobre 470 ml 1 N lejía de sosa enfriada con hielo, se agitó durante 1 h, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas recolectadas con agua y salmuera y se secó con sulfato de magnesio. Con la cromatografía de gel de sílice del sedimento concentrado por evaporación (mezcla de solventes:

ciclohexano/acetato de etilo = 4/1) se obtuvo 3 en forma de una espuma con un rendimiento de 12.0 g (37 %) en total.

**8 β -ciano-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-
1,3,5(10)-trien-11-eno (4)**

Se enfrió una solución de 33,1 g de esteroide 3 en 400 ml THF a 0°C, y se fue mezclando por porciones con 51.0 g LTBAH y se agitó la solución durante 1 h con enfriamiento continuo y 1 h a temperatura ambiente. Se adicionaron por goteo a la solución reactiva a 0°C, 25 ml de solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio; el precipitado obtenido fue separado por filtración sobre celita, y se concentró todo lo posible el filtrado. El sedimento fue extraído varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas recolectadas se lavaron seguidamente con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se extrajo el solvente al vacío. De este modo se obtuvieron 27,6 g (97 %) de 4 espumoso, que fue usado sin otra purificación en la siguiente etapa.

**8 β -ciano-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-
1,3,5(10),9(11)-tetraeno (5)**

A una solución de 27.6 g 4 se adicionaron por goteo en 275 ml piridina a una temperatura de 0-5°C, 27,6 ml fosforoxiclورو y se agitó durante 1.5 h más, a esta temperatura. Luego se pasó la mezcla por un embudo de goteo y se adicionó por goteo a una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio enfriado con hielo. Seguidamente fue extraída

con diclorometano, las fases orgánicas recolectadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se extrajo el solvente al vacío. De este modo se obtuvieron 23,5 (89 %) de 5 espumoso, casi incoloro, que fue usado sin otra purificación en la siguiente etapa.

8 β -carbonil-3-metoxi-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -eno (6)

Se adicionaron por goteo 11.4 g del 8 β -ciano-esteroide 5 en 70 ml tolueno en atmósfera de argón a 0°C a una solución de 41 ml DIBAH en 100 ml tolueno y se agitó durante 1,5 h a esta temperatura. La solución fue mezclada luego a 0°C sucesivamente con 33 ml etanol, 33 ml mezcla de etanol y agua (v/v = 1/1) y 120 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, y luego se calentó en reflujo durante 2 h. La mezcla fue extraída varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas recolectadas fueron lavadas con agua, secadas con sulfato de magnesio y concentradas al vacío hasta su secado. Por cromatografía del sedimento en silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo = 3/2) se obtuvieron 3,21 g (35 %) de 6 espumoso.

3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -eno (7a)

Se adicionaron a una solución de 225 mg hidróxido potásico en 3,5 ml trietilenglicol a temperatura ambiente, 0.18 ml hidróxido de hidrazinio (al 80%, con agua) y 50 mg 8 β -carbonil-3-metoxi-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -eno(6)

98
98

en 6,5 ml trietilenglicol y se calentó durante 2 h a 200° C. Luego de enfriarlo se mezcló sucesivamente con 10 ml agua y 3 ml ácido sulfúrico al 10%. La mezcla fue extraída varias veces con éter, las fases orgánicas recolectadas fueron lavadas con agua, secadas con sulfato de magnesio y concentradas al vacío hasta su secado en el evaporador giratorio. Con la cromatografía del sedimento en silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo = 8/2) se obtuvieron 36 mg(79%) 3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -eno con una temperatura de fusión de 168°C.

Ejemplo 2

La síntesis de la sustancia 7a se describe en el ejemplo 1,1.1-1.6.

3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -eno (8a)

75 mg 3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -eno (7a) fueron disueltos en una mezcla de solventes de 3.5 ml THF y 1.5 ml metanol y se agitaron con 75 mg paladio (al 10 % sobre carbonato de magnesio) y se agitó durante 3.75 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Luego se filtró la solución reactiva sobre celita, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio para su secado y el producto espumoso y con DC unificado obtenido de esta forma se usó sin otra purificación, (74 mg, 98%) en la siguiente etapa.

8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (8b).

Se disolvieron 74 mg 3-metoxi-8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -eno en 3 ml de tolueno anhidro, se enfrió a 0°C y con cuidado se fue mezclando en atmósfera de argón con 0,6 ml DIBAH. La mezcla reactiva se calentó lentamente en reflujo y se mantuvo esta temperatura durante 3,5 h. Luego se enfrió nuevamente a 0°C, la solución fue mezclada sucesivamente con 2 ml etanol, 2 ml de una mezcla de etanol y agua (v/v= 1/1) y 2 ml ácido clorhídrico semiconcentrado y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas fueron lavadas con agua en forma neutra, fueron secadas con sulfato de magnesio y concentradas al vacío hasta su secado. Se obtuvieron 70 mg (99 %) de cristales incoloros con una temperatura de fusión de 168-170°C.

Ejemplo 3

La síntesis de la sustancia 6 se describe en el ejemplo 1,1.1-1.5.

8 β -carbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno (9)

Se mezcló una solución de 500 mg 6 en 10 ml diclorometano con 1.45 ml 3,4-dihidro-2H-pirano y 28 mg (0.11 mmol) piridintoluenosulfonato y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla fue lavada sucesivamente varias veces con solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio y agua, y la fase orgánica fue concentrada por evaporación al vacío para su secado, luego de secarla con sulfato de magne-

sio. El producto 9 precipitó en forma de espuma con un rendimiento de 527 mg (86 %).

3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno (10 a)

Se mezcló una solución de 585 mg 8 β -carbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno en 25 ml DMSO en atmósfera de argón, primero con 4.92 g bromuro de metiltrifenilfosfonio, luego con precaución, con 394 mg hidruro sódico (al 80%, en aceite de parafina) y a continuación se calentó durante 2 h lentamente a una temperatura interior de 55°C. Luego de enfriarla, se adicionaron por goteo 25 ml agua, se extrajo varias veces con dietiléter, se lavó con agua y se secaron las fases orgánicas recolectadas con sulfato de magnesio. Luego de extraer el solvente, el sedimento fue purificado por cromatografía de silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/MTBE = 30/1). Se obtuvieron 520 mg (89%) 8 β -vinilesteroide en forma de una espuma incolora.

8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (11 a)

Se mezclaron 550 mg 3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno de acuerdo con las instrucciones de trabajo 19. El rendimiento de cristales incoloros con punto de fusión de 149-150°C fue de 315mg (76%).

8 β -(2,2-difluorvinil)-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-

iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno (10 b)

Se enfrió a -78°C en atmósfera de argón una solución de 0.22 ml dietil(difluormetil)fosfonato en 0.4 ml n-pentano y 2 ml 1,2-dimetoxietano, se mezcló con 0,82 ml de solución de ter-butil-litio (1,7 M, en n-pentano) y durante 0.25 h se agitó a esta temperatura. A la misma temperatura se adicionó por goteo una solución de 220 mg 8β -carbonil-3-metoxi- 17β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno en 3,5 ml 1,2-dimetoxietano y 0.58 ml n-pentano y se agitó durante 0,5 h con enfriamiento continuo. Luego se calentó primero a temperatura ambiente, y luego destilando el n-pentano se calentó durante 1 h a una temperatura interior de 84°C . Luego de enfriarse, la preparación fue vertida sobre 20 ml de agua de hielo, se separó por filtración del precipitado marrón claro, se extrajo con diclorometano y se secaron las fases orgánicas recolectadas con sulfato de magnesio. Luego de extraer el solvente se purificó el sedimento por cromatografía en silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/MTBE = 30/1). El rendimiento de esteroide oleoso, casi incoloro, fue de 108 mg (46 %).

8β -2,2-difluorvinil)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (11 b)

Se transformaron 105 mg 8β -(2,2-difluorvinil)-3-metoxi- 17β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno según las instrucciones de trabajo 19, para separar el éter

102
102

con DIBAH/ácido. El rendimiento de cristales incoloros con punto de fusión de 103-106°C fue de 75 mg (93 %).

Ejemplo 4

La síntesis de la sustancia 9 fue descripta en el ejemplo 3,3.1.

8 β -carbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno (12)

Se disolvieron 1,73 g 9 en 75 ml de una mezcla de solventes de THF y metanol (v/v 7/3) y se agitaron 1,0 g paladio (al 10%, sobre carbonato de magnesio) durante 3,75 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Luego se filtró la solución reactiva sobre celita, el filtrado fue concentrado en el evaporador giratorio para su secado y sin otra purificación se usó el aceite-DC unificado y claro así obtenido para posteriores transformaciones.

3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (13 a)

Se mezcló una solución de 2,47 g 8 β -carbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno en 100 ml DMSO en atmósfera de argón, primero con 19,80 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio, luego con precaución con 1,58 g hidruro sódico (al 80%, en aceite de parafina) y a continuación se calentó durante 2 h lentamente a temperatura interior de 55°C. Luego de enfriarla, se adicionaron por gotteo 100 ml agua, se extrajo varias veces con dietiléter, se

lavó con agua y se secaron las fases orgánicas recolectadas con sulfato de magnesio. Luego de extraer el solvente se purificó el sedimento por cromatografía de silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/MTBE = 30/1). Se obtuvieron 1,91 g (78 %) 8 β -vinilesteroide en forma de espuma incolora.

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (14 a).

Se mezclaron 1,86 g 3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno de acuerdo con las instrucciones de trabajo 19. El 8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol bruto fue obtenido luego de una purificación con silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo = 7/3) en forma de cristales incoloros de punto de fusión de 163-165° C con un rendimiento de 1,20 g (86 %).

8 β -(2,2-difluorvinil)-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno (13 b)

Se enfrió a -78°C en atmósfera de argón una solución de 0,6 ml dietil(difluormetil)fosfonato en 1,0 ml n-pentano y 5,6 ml 1,2-dimetoxietano, se mezcló con 2,2 ml de solución de ter-butil-litio (1,7 M, en n-pentano) y durante 0.25 h se agitó a esta temperatura. A la misma temperatura se adicionó por goteo una solución de 600 mg 8 β -carbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno en 9,2 ml 1,2-dimetoxietano y 1,6 ml n-pentano y con enfriamiento continuo se agitó durante 0,5 h. Luego se calentó primero a temperatura ambiente, y luego, destilando el n-

pentano, se calentó durante 1 h a una temperatura interior de 84°C. Luego de enfriarse, la preparación fue vertida sobre 40 ml de agua de hielo, se separó por filtración del precipitado marrón claro, se extrajo con diclorometano y se secaron las fases orgánicas recolectadas con sulfato de magnesio. Luego de extraer el solvente, el sedimento fue purificado por cromatografía en silicagel (mezcla de solventes: ciclohexano/MTBE = 30/1). El rendimiento del esteroide oleoso, casi incoloro, fue de 75 mg (12 %).

8 β -(2,2-difluorvinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (14b).

Siguiendo las instrucciones de trabajo 19 se transformaron 78mg 3-metoxi-8 β -(2,2-difluorvinil)-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno. El rendimiento de cristales incoloros de punto de fusión de 154-156°C fue de 56 mg (90%).

Ejemplo 5

La síntesis de la sustancia **13a** se describió en el ejemplo 4,4.2.

8 β -etil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno

Se disolvieron 0,50 g **13a** en 25 ml de una mezcla de solventes de THF y metanol (v/v 7/3) y se agitaron con 0,30 g paladio (al 10%, sobre carbonato de magnesio) durante 3,75 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno. Luego se filtró la solución reactiva sobre celita, el filtrado fue

concentrado en el evaporador giratorio para su secado y se usó la espuma clara obtenida sin otra purificación para la siguiente etapa.

8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15 a, 16 b).

Se transformaron 330 mg de 8 β -etil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)trieno bruto de la última etapa según las instrucciones de trabajo 6.1 y 6.2. Con cromatografía de silicagel se pueden aislar del producto bruto así obtenido, los estratriendiols epímeros **15 a** y **15 b** que precipitan, con un rendimientos de 161 mg y 20 mg, respectivamente. El punto de fusión de **15 a** es de 149-152°, y el de **15 b** de 185-187°C.

Ejemplo 6

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ona

Una solución de 700mg 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 30 ml de diclorometano fue mezclada con 740 mg de clorocromato de piridinio y agitada durante 3 h a temperatura ambiente. Por filtrado de la mezcla de reacción sobre gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo=7/3) y subsiguiente concentración del filtrado en el evaporador rotativo se obtuvieron 680 mg (98%) de 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10) trien-17-ona en forma de espuma casi incolora, la que fue usada en la etapa siguiente sin otra purificación.

3-hidroxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien,17-ona

A 9,2 g de hidrocloruro de piridinio se agregaron 460 mg de 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona a 180°C, y se agitaron a la misma temperatura durante 3 h. A continuación se vertió sobre hielo, el material precipitado se retiró por filtrado, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 400 mg (90%) de 2-hidroxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona con punto de fusión de 239-242°C.

Ejemplo 7**3-sulfamoiloxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona**

76 mg 3-hidroxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona fueron disueltos en 7 ml diclorometano, mezclados con 0,26 ml de 2,6-di-ter-butilpiridina y 221 mg de cloruro de sulfamoilo y agitados durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se vertió sobre agua y fue extraída varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas en vacío lo más posible. Por cromatografía de gel de sílice del residuo obtenido (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo-7/3) fueron obtenidos 46 mg (48%) de amidosulfonato de 17-oxo-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo.

3-sulfamoiloxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

46 mg de amidosulfonato de 17-oxo-8 β -vinil-estra- 1,3,5

(10)-trien-3-ilo fueron disueltos en 1,5 ml THF y 1,5 ml metanol, se mezclaron a 0°C con 33 mg de borhidruro de sodio y se agitaron durante 1 h a 0°C. Luego se agregaron 0,2 ml ácido acético concentrado y se concentró en vacío. El residuo se tomó con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas en vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía de gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo= 6/4) y dio 45 mg (98%) de amidosulfonato de 17 β -hidroxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo en forma de finas agujitas de punto de fusión: 82-86°C.

Ejemplo 8

3-metoxi-8 β -prop-1-(Z)-enil-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno

Se mezcló primeramente una solución de 100 mg de 8 β -formil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno en 5 ml DMSO, bajo argón, con 830 mg de bromuro de etiltrifenilfosfonio y luego cuidadosamente con 64 mg de hidruro de sodio (al 80%, en aceite de parafina) y a continuación se calentó lentamente durante 2 h a una temperatura interior de 60°C. Después que se hubo enfriado se agregaron por gotas 10 ml de agua, se extrajo varias veces

con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el solvente se purificó el residuo por cromatografía de gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo 30/1). Se obtuvieron 24 mg (23%) de 8 β -propenilesteroides en forma de una espuma incolora.

8 β -prop-1-(Z)-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

24 mg de 3-metoxi-8 β -(prop-1-(Z)-enil)-17 β -(tetrahidropirano-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno fueron transformados según las directivas generales de trabajo para separar THP- y 3-metiléter. Se obtuvo 8 β -prop-1-(Z)-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol crudo después de purificación con gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo-7/3) en forma de cristales incoloros de punto de fusión: 119-125° C con un rendimiento de 10 mg (66%).

Ejemplo 9

3-metoxi-17 α -etinil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

Bajo argón se disolvieron 85 mg 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 8 ml THF. Se enfrió a -78°C y se mezcló con 5,5 ml de solución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en THF) y 100 mg de complejo litioacetiluro-etilendiamina. La mezcla de reacción se agitó 3 h calentando a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0°C y se mezcló con 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla fue extraída varias veces con acetato de etilo, las fa-

ter)enfriada a -78°C se agregó por gotas, bajo argón, una solución de 50mg 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 2 ml de THF sin agua, luego se agregó 0,5 ml de dimetilformamida sin agua y se calentó a temperatura ambiente agitando durante 1,5 h. La mezcla se mezcló con solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. Por concentración de las fases orgánicas se obtuvieron 42 mg (30%) de 3-metoxi-17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol crudo, que se usó sin otra purificación para la disociación de 3-metiléter.

17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

40 mg de 3-metoxi-17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol fueron transformados según las directivas generales de trabajo para disociar 3-metiléter. El 17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol así obtenido dio, después de purificación con gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo=7/3) 30 mg (78%) con punto de fusión $129-130^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 11

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α (4'-nitro)-benzoato

A una mezcla de 100 mg de 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol, 277 mg trifenilfosfina, 175mg de áci-

do 4-nitrobenzoico y 5 ml de tolueno se agregaron por gotas 0,48 ml de una solución al 40% de dietilazo-dicarboxilato en tolueno y se agitó 3 h a 50°C. Después que se hubo enfriado se extrajo varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas fueron lavadas sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. Por cromatografía de gel de sílice (mezcla de solventes: n-hexano/acetato de etilo=25/1) se obtuvieron 84mg (57%) de 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -(4'-nitro)-benzoato amarillento y oleoso.

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol

Una solución de 80 mg de 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -(4'-nitro)-benzoato en 12 ml metanol y 0,4 ml de agua fueron mezclados con 480 mg carbonato de potasio y agitados durante 24 h a temperatura ambiente. Luego, se concentró lo más posible en vacío. El residuo fue tomado con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas en el evaporador rotativo. De esta manera se obtuvieron 40 mg (54%) de 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol.

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -ol

40 mg (0,13 mmol) 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-

trien-17 α -ol fueron transformados según las directivas generales de trabajo para disociar 3-metiléter. Después de purificación con gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo=7/3) se obtuvieron 9 mg (24%) de 8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol con punto de fusión 149-151°C.

Ejemplo 12

16-dimetil-3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

Una solución enfriada a -40°C de 150 mg 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en THF sin agua fue mezclada bajo argón con 1,2 ml de una solución de litio-diisopropilamida (2 M en THF/n-heptano/etilbenceno) y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Luego se agregaron, a la misma temperatura, 0,24 ml de metilioduro y se siguió agitando durante 1 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. A continuación se enfrió a -5°C, se agregaron 4 ml de lejía de sosa 2N y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con agua, secadas sobre MgSO₄ y concentradas en vacío. El producto crudo así obtenido se utilizó nuevamente con las mismas condiciones de reacción.

Se obtuvieron 130 mg (80%) de un producto crudo castaño amarillento y oleoso: 16-dimetil-3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

16-dimetil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -ol

solventes: ciclohexano/acetato de etilo=20/1) se obtuvieron 275mg(54%) de 3-metoxi-8 β -(prop-1-(E)-enil)-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)trieno en forma de espuma incolora.

8 β -prop-1-(E)-enil-estra-1,3.5(10)-trien-3,17 β -diol

275 mg de 3-metoxi-8 β -(prop-1-(E)-enil)-17 β -(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10)-trieno fueron transformados según las directivas generales de trabajo para disociar THP- y 3-metiléter. El 8 β -prop-1-(E)-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol crudo se obtuvo después de purificación con gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo=8/2) con un rendimiento de 108 mg (52%) y un punto de fusión de 114-125°C.

Ejemplo 14

3-metoxi-17 α -trifluormetil-17 β -trimetilsililoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno

Una solución enfriada a 0°C de 80 mg 3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 2 ml THF fue mezclada bajo argón, con 0,2 ml de trifluormetiltrimetil-silano y 5 mg de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio y se agitó 24 h a temperatura ambiente. La solución de reacción oscura se vertió sobre agua helada, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por cromatografía

de flash con gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/ acetato de etilo = 9/1). Se obtuvieron 63 mg (54%) de 3-metoxi-17 α -trifluormetil-17 β -trimetilsililoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(70)-trieno en forma de aceite oscuro.

17 α -trifluormetil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

A una solución de 60 mg de 3-metoxi-17 α -trifluormetil-17 β -trimetilsililoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno en 6 ml THF se incorporaron 1,26 g de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego se agregó solución saturada de cloruro de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El residuo amarillo oleoso (50 mg) se usó sin otra purificación en la etapa siguiente.

Una solución enfriada a -78°C de 50 mg de 3-metoxi-17 α -trifluormetil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol crudo en 3 ml diclorometano fue mezclada, bajo argón, sucesivamente con 243 mg yoduro de tetrabutilamonio y 0,7 ml de una solución de tricloruro de boro 1M en diclorometano y se agitó, calentando a 0°C, durante 2 h. Luego se goteó la mezcla de reacción en una solución saturada de cloruro de amonio a 5°C y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo (90 mg) se purificó

por cromatografía de gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo=7/3). Se obtuvieron 28 mg (52%) de 17 α -trifluormetil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol en polvo, de punto de fusión 76-79°C.

Ejemplo 15

2-fluoro-3,17 β -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno

A una solución enfriada a -78°C de 120 mg 3,17 β -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno en 4 ml THF se agregaron por gotas, bajo argón, 3 ml de solución 1,3 M de s-butillitio, se agitó durante 30 min y luego se agregó por gotas mientras se seguía enfriando, una solución de 650 mg de N-fluorodibencenosulfonimida en 4 ml THF. La mezcla de reacción fue agitada primeramente durante 1 h a -78°C, luego otras 16 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió sobre agua helada, se extrajo varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. El producto crudo oscuro, oleoso (330 mg) se utilizó sin otra purificación en la etapa siguiente.

2-fluoro-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

El producto crudo oleoso de la última etapa fue disuelto en 10 ml de metanol, mezclado con 1 ml de agua y 250 mg de dihidrato de ácido oxálico y calentado durante 1 h a 60°C.

Para la elaboración se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El producto crudo obtenido fue separado por cromatografía de gel de sílice (mezcla de solventes: ciclohexano/acetato de etilo=8/2). El 2-fluoro-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol así obtenido (15mg, 18%) tenía un punto de fusión de 67-73°C.

Ejemplo 16

3,17 β -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-2-ol

A una solución enfriada a -78°C de 120 mg 3,17 β -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno en 4 ml THF se agregaron por gotas, bajo argón, 3 ml de solución 1,3 M de s-butillitio, se agitó durante 30 min y luego se agregaron de una vez 0,5 ml de trimetilborato. Se agitó durante 2 h mientras se calentaba a 0°C, luego se agregaron 2 ml de lejía de sosa 3N y 1 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y finalmente se agitó durante otras 4 h a temperatura ambiente.

La mezcla se diluyó con agua, se agregó solución saturada de sulfito hidrógeno de sodio, se extrajo varias veces con metil-ter-butiléter, las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. Por

cromatografía del residuo concentrado en gel de sílice (mezcla de solventes: n-hexano/acetato de etilo =9:1) se obtuvieron 65 mg (52%) de 3,17 β -bis-(tetrahidropi-ran-2-iloxi)-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-2-ol incoloro y oleoso.

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,17 β -triol

El producto oleoso de la última etapa fue disuelto en 3 ml de metanol, se mezcló con 0,3 ml de agua y 50 mg de dihidrato de ácido oxálico y se calentó durante 1 h a 60°C.

Para la elaboración se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en vacío. El producto crudo amarillento y pulverulento así obtenido: 8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,17 β -triol (38 mg, 95%) tenía un punto de fusión de 82-85°C (descomposición).

Directivas generales de trabajo para la disociación de éter a partir de 3-metoxi-17-(tetrahidropiran-2-iloxi)-estratrienos y -tetraenos para dar los respectivos 17-alcoholes por ácido

1.0 mmol de esteroide se disolvió en acetona y se agitó con 1,5 ml de ácido clorhídrico 4N durante 3 h a temperatura ambiente. Si no se lograra una reacción completa en este lapso, la solución se calentará 1,5 h más a 50°C. Luego se diluye con 20 ml de agua, se extrae varias veces con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato

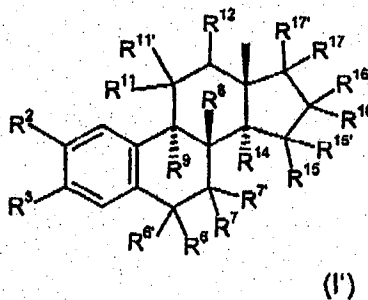
de magnesio y se retira el solvente por destilación en el evaporador rotativo. Los compuestos de 17-hidroxilo crudos preparados de esta manera se presentan en forma de espuma y se utilizan directamente en la etapa siguiente.

Instrucciones generales de trabajo para la separación del éter de 3-metoxi-17(tetrahidropiran-2-iloxi)-estratrienos y -tetraenos, para dar los correspondientes 3,17-dioles con ácido y DIBAH

1,0 mmol esteroides son disueltos en 15-20 ml de tolueno anhidro, se enfría a 0°C y se mezcla con precaución en atmósfera de argón con 3,0 ml DIBAH. Se calienta lentamente a reflujo la mezcla reactiva y se mantiene esta temperatura durante 3,5 h. Luego, a la solución, enfriada a 0°C, se agregan, de a gotas y con precaución, sucesivamente 10 ml etanol, 10 ml de mezcla de etanol y agua (v/v= 1/1) y 10 ml ácido clorhídrico semiconcentrado, y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas son lavadas con agua hasta neutralidad, son secadas con sulfato de magnesio y concentradas al vacío hasta su secado en el evaporador giratorio. Los rendimientos se ubican entre el 90 y el 99%.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -sustituidos de la fórmula general I



en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical R^{18} -o R^{18} -O-, donde R^{18} significa un átomo de hidrógeno o un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo; un grupo $R^{19}SO_2$ -O-, donde R^{19} es un grupo $R^{20}R^{21}$ N, donde R^{20} y R^{21} significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_5 , un grupo $C(O)R^{22}$, donde R^{22} representa un radical de hidrocarburo opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta triinsaturado, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo C_3 - C_7 opcionalmente sustituido, un radical cicloalquilalquilo C_4 - C_{15} opcionalmente sustituido o un radical de arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituidos o, junto con el átomo de N,

- significa un radical polimetilenimino con 4 hasta 6 átomos de C o un radical morfolino;
- R³ significa un grupo R¹⁸ -O-, R¹⁹SO₂-O- u-O- C(O)R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² con el significado indicado en cada caso en R², donde para R¹⁸ puede haber adicionalmente un radical arilo, heteroarilo o aralquilo;
- R⁶ y R⁷ significan cada uno un átomo de hidrógeno o juntos un enlace adicional;
- R^{6'} y R^{7'} significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- O-R²²-con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R²;
- R⁸ significa un radical alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente, parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo;
- R⁹ significa un átomo de hidrógeno, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado con hasta 5 átomos de carbono, o junto con R¹¹ un enlace adicional;
- R¹¹ significa un átomo de hidrógeno o junto con R⁹ o junto con R¹² un enlace adicional;
- R^{11'} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado (F,Cl) que

tiene una longitud de cadena lineal máxima de 4 átomos de C, o un grupo $-X-R^{18'}$, donde X es un átomo de oxígeno o azufre y $R^{18'}$ es un radical alquilo con 1 a 3 átomos de C;

R^{12} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{11} un enlace adicional;

R^{14} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{15} un enlace adicional;

R^{15} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{14} o junto con R^{16} un enlace adicional;

R^{16} significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{15} un enlace adicional;

R^{15} , y R^{16} , significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o R^{22} , con R^{18} , R^{19} y R^{22} tienen en cada caso el significado indicado en R^2 ;

R^{17} y $R^{17'}$ significan, en cada caso, un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $-O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}$, en todos los casos anteriores con R^{18} , R^{19} y R^{22} con el significado indicado en cada caso en R^2 ; o

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $=CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y

R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno, o juntos significan un átomo de oxígeno;

excepto aquellos compuestos de la fórmula I' donde

R^3 representa un grupo hidroxilo, metoxi o acetilo, y al mismo tiempo

R^2 representa un átomo de hidrógeno,

R^6 , $R^{6'}$, R^7 y $R^{7'}$ representan, en cada caso, un átomo de hidrógeno;

R^8 representa un grupo metilo,

R^9 representa un átomo de hidrógeno o

R^9 y R^{11} representan juntos un enlace adicional,

$R^{11'}$ y R^{12} representan, en cada caso, un átomo de hidrógeno,

R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} y $R^{16'}$ representan, en cada caso, un átomo de hidrógeno, así como

R^{17} y $R^{17'}$ representan un grupo β -hidroxilo y un átomo de hidrógeno; un grupo β (2-bromoacetil)oxi y un átomo de hidrógeno; un grupo β -acetilo y un átomo de hidrógeno; un grupo β -carboxilo y un átomo de hidrógeno; o

R^{17} y $R^{17'}$ representan juntos un átomo de oxígeno.

2. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

R^3 significa un grupo R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- u -O-C(O) R^{22} , con

- R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 en la reivindicación 1, donde para R^{18} puede haber adicionalmente un radical arilo o aralquilo;
- R^6 y R^7 significan cada uno un átomo de hidrógeno;
- $R^{6'}$ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo R^{22} con el significado indicado en R^2 ;
- $R^{7'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;
- R^8 significa un radical alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ino;
- R^9 significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{11} un enlace adicional,
- R^{11} significa un átomo de hidrógeno, o junto con R^9 un enlace adicional;
- $R^{11'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado (F, Cl) que tiene una longitud de cadena lineal máxima de 4 átomos de C, o un grupo $-X-R^{18'}$, donde X es un átomo de oxígeno o azufre y $R^{18'}$ es un radical alquilo con 1 a 3 átomos de C;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} significan en cada caso un átomo de hidró-

geno;

$R^{16'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ,

R^{17} y $R^{17'}$ significan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $-O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$, un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}-$ en todos los casos anteriores con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ; así como

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $=CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno, o juntos significan un átomo de oxígeno.

3. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxil,

R^3 significa un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ u $-O-C(O)R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 en la reivindicación 1, donde para R^{18} puede haber adicionalmente un radical arilo o aralquilo;

R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

- $R^{6'}$ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,
- $R^{7'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;
- R^8 significa un radical alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente fluorado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ino;
- R^9 significa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o junto con R^{11} un enlace adicional;
- $R^{11'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo alquilo C_1-C_4 saturado de cadena lineal o ramificada, un grupo $-X-R^{18'}$, donde X es un átomo de azufre y R^{18} es un grupo alquilo C_1-C_3 saturado, de cadena lineal o ramificada, un grupo clorometilo o cloroetilo;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} significan en cada caso un átomo de hidrógeno;
- $R^{16'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro o un grupo $R^{18}-O-$ o $-R^{22}-$ con R^{18} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;
- R^{17} y $R^{17'}$ significan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ o

128
179

-O-C(O)R²²; un grupo R¹⁸-O- y un grupo R¹⁸ -; un grupo R¹⁸-O- y un grupo-O- C(O)R²²-, en todos los casos anteriores con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R²; o

R¹⁷ y R^{17'} significan juntos un grupo =CR²³R²⁴, donde R²³ y R²⁴ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno, o significan juntos un átomo de oxígeno.

4 ③ Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^{6'}, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'} y R¹⁶ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno o R^{6'}, R^{7'}, R¹⁴, R¹⁵, R^{15'} y R¹⁶ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno, así como R⁹ y R¹¹ son juntos un enlace adicional y todos los demás sustituyentes tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, que presentan un enlace doble en la posición 9(11), 14(15) ó 15(16) o dos enlaces dobles en las posiciones 9(11) y 14(15) ó 15(16).

6. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹⁷ y R^{17'} significan un grupo R¹⁸-O- y un grupo R¹⁸ -; un grupo R¹⁸- y un grupo -O-C(O)R²², con R¹⁸ y R²² en cada caso con el significado indicado en R².

7. Estratrienos de la fórmula general I de

acuerdo con la reivindicación 6, en donde

R^{17} y $R^{17'}$ son un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alquínico C_2-C_4 .

8. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

R^{17} y $R^{17'}$ son un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etinilo o prop-1-ino.

9. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

$R^{16'}$ es un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^2 en la reivindicación 1, R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso un átomo de hidrógeno, y todos los demás sustituyentes pueden tener los significados indicados en la fórmula general I.

10. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluorovinil-3-metoxi-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17 β -ol

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -
ol

8 β -etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -etil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

8 β -vinil-estradiol-3-sulfamato

8 β -vinil-estradiol-3,17-disulfamato

8 β -vinil-estradiol-3-(N-acetil)-sulfamato

8 β -vinil-estron-3-sulfamato

8 β -vinil-estron-3-acetato

8 β -vinil-estriol

8 β -vinil-estriol-3-sulfamato

8 β -metil-estron-3-sulfamato

8 β -metil-estriol

8 β -(prop-(Z)-enil)-estradiol

8 β -(n-propil)-estradiol

8 β -etinil-estradiol

17 α -etinil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

17 α -metil-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

16 α -flúor-8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8 β -metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8 β -vinil-estradiol-diacetato

8 β -metil-estradiol-diacetato

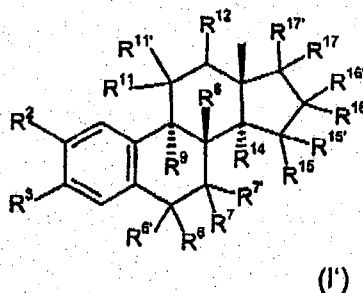
8 β -vinil-estradiol-17-valerianato

17 β -acetoxi-8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

8 β -vinil-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -etil-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

11. Uso de derivados de estra-1,3,5(10)-trienos
8 β -sustituídos de la fórmula general I',



en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno; un radical R^{18} -o R^{18} -O-, donde R^{18} significa un átomo de hidrógeno o un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo; un grupo $R^{19}SO_2$ -O-, donde R^{19} es un grupo $R^{20}R^{21}N$, donde R^{20} y R^{21} significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_1 - C_5 , un grupo $C(O)R^{22}$, donde R^{22} representa un radical de hidrocarburo opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta triinsaturado, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo C_3 - C_7 opcionalmente sustituido, un radical cicloalquilalquilo C_4 - C_{15} opcionalmente sustituido o un radical de arilo, heteroarilo o aralquilo

opcionalmente sustituidos o, junto con el átomo de N, significa un radical polimetilenimino con 4 hasta 6 átomos de C o un radical morfolino;

R³ significa un grupo R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- u -O-C(O)R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² con el significado indicado en cada caso en R², donde para R¹⁸ puede haber adicionalmente un radical arilo, heteroarilo o aralquilo;

R⁶ y R⁷ significan cada uno un átomo de hidrógeno o juntos un enlace adicional;

R^{6'} y R^{7'} significan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- o -R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R²;

R⁸ significa un radical alquilo o alquenoilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente, parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo;

R⁹ significa un átomo de hidrógeno, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado con hasta 5 átomos de carbono, o junto con R¹¹ significa un enlace adicional;

R¹¹ significa un átomo de hidrógeno o junto con R⁹ o junto con R¹² un enlace adicional;

R^{11'} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, op-

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $=CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno, o juntos significan un átomo de oxígeno;

para el tratamiento de enfermedades y estados originados por la deficiencia estrogénica en la mujer y en el hombre.

12. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo hidroxil;

R^3 significa un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ u $-O-C(O)R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 en la reivindicación 1, donde para R^{18} puede haber adicionalmente un radical arilo o aralquilo;

R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno;

$R^{6'}$ significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil, un grupo R^{22} con el significado indicado en R^2 ;

$R^{7'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ,

R^8 un radical alquilo o alquénilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ínilo;

R^9 significa un átomo de hidrógeno o junto con R^{11} un en-

lace adicional,

R^{11} significa un átomo de hidrógeno, o junto con R^9 un enlace adicional;

$R^{11'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical de hidrocarburo saturado o insaturado, opcionalmente parcial o totalmente halogenado (F, Cl) que tiene una longitud de cadena lineal máxima de 4 átomos de C, o un grupo $-X-R^{18'}$, donde X es un átomo de oxígeno o azufre y $R^{18'}$ es un radical alquilo con 1 a 3 átomos de C;

R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} significan en cada caso un átomo de hidrógeno;

$R^{16'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ o $-R^{22}$, con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ,

R^{17} y $R^{17'}$ significan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $-O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$, un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}$, en todos los casos anteriores con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ; así como

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $= CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} independientemente entre sí, representan un átomo

de hidrógeno y un átomo de halógeno, o juntos significan un átomo de oxígeno.

13. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

R² significa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxil,

R³ significa un grupo R¹⁸ -O-, R¹⁹SO₂-O- u -O-C(O)R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R² en la reivindicación 1, donde para R¹⁸ puede haber adicionalmente un radical arilo o aralquilo;

R⁶ y R⁷ significan en cada caso un átomo de hidrógeno,

R^{6'} significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil,

R^{7'} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- ó -R²², con R¹⁸, R¹⁹ y R²² en cada caso con el significado indicado en R²;

R⁸ significa un radical alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente fluorado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ino;

R⁹ significa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o junto con R¹¹ un enlace adicional;

R^{11'} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro, un grupo alquilo C₁-C₄ saturado de cadena lineal o ramificada, un grupo -X-R^{18'}, donde X es un átomo de azufre y R¹⁸ es un grupo alquilo C₁-C₃ saturado,

de cadena lineal o ramificada, un grupo clorometilo o cloroetilo;

R^{12} , R^{14} , R^{15} y R^{16} significan en cada caso un átomo de hidrógeno;

$R^{16'}$ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro o un grupo $R^{18}-O-$ ó $-R^{22}-$, con R^{18} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ;

R^{17} y $R^{17'}$ significan en cada caso un átomo de hidrógeno; un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno; un átomo de hidrógeno y un grupo benciloxi; un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{19}SO_2-O-$; un grupo R^{18} y un grupo $-C(O)R^{22}$ u $-O-C(O)R^{22}$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$; un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}-$, en todos los casos anteriores con R^{18} , R^{19} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 ; o

R^{17} y $R^{17'}$ significan juntos un grupo $=CR^{23}R^{24}$, donde R^{23} y R^{24} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno, o significan juntos un átomo de oxígeno.

14. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 11, en donde $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ y R^{16} son en cada caso un átomo de hidrógeno o $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ y R^{16} son, en cada caso, un átomo de hidrógeno, así como R^9 y R^{11} son juntos un enlace adicional y todos los demás sustituyentes tienen los signi-

ficados indicados en la reivindicación 1.

15. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 11, que presentan un enlace doble en la posición 9(11), 14(15) ó 15(16) o dos enlaces dobles en las posiciones 9(11) y 14(15) ó 15(16).

16. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^{17} y $R^{17'}$ significan un grupo $R^{18}-O-$ y un grupo $R^{18}-$; un grupo $R^{18}-$ y un grupo $-O-C(O)R^{22}$, con R^{18} y R^{22} en cada caso con el significado indicado en R^2 .

17. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R^{17} y $R^{17'}$ son un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alquínilo C_2-C_4 .

18. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^{17} y $R^{17'}$ son un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etinilo o prop-1-inilo.

19. Uso de estratrienos de la fórmula general I' de acuerdo con la reivindicación 11, en donde $R^{16'}$ es un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^2 en la reivindicación 1, R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso un átomo de hidrógeno, y todos los demás sustituyentes pueden tener los significados indicados en la fórmula general I.

8β-vinil-estriol
 8β-vinil-estriol-3-sulfamato
 8β-metil-estron-3-sulfamato
 8β-metil-estriol
 8β- (prop- (Z) -enil) -estradiol
 8β- (n-propil) -estradiol
 8β-etinil-estradiol
 17α-etinil-8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
 17α-metil-8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3, 17β-diol
 16α-flúor-8β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
 8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17α-diol
 8β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17α-diol
 8β-vinil-estradiol-diacetato
 8β-metil-estradiol-diacetato
 8β-vinil-estradiol-17-valerianato
 17β-acetoxi-8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 8β-vinil-9β-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
 8β-etil-9β-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento de trastornos peri y postmenopáusicos.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento de trastornos peri u postandropáusicos.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 21 para la prevención y el tratamiento de oleadas de calor, trastornos del sueño, irritabilidad, cambios anímicos,

incontinencia, atrofia vaginal y enfermedades anímicas originadas por la deficiencia hormonal.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 23 para la prevención y el tratamiento de enfermedades en el tracto urogenital.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la prevención y la terapia de enfermedades gástricas e intestinales.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 25 para la prevención y la terapia de úlcera y diátesis hemorrágicas en el tracto gastrointestinal.

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 26 para la prevención y la terapia de neoplasias.

28. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento in vitro de la infertilidad masculina.

29. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento in vivo de la infertilidad masculina.

30. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento in vitro de la infertilidad femenina.

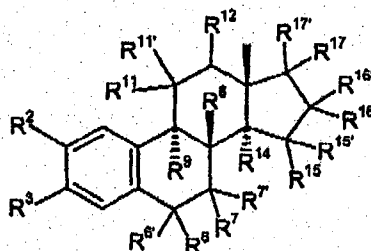
31. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento in vivo de la infertilidad femenina.

32. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

33. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal

Resumen

El presente invento describe nuevos estratrienos 8β-
sustituídos de la fórmula general I



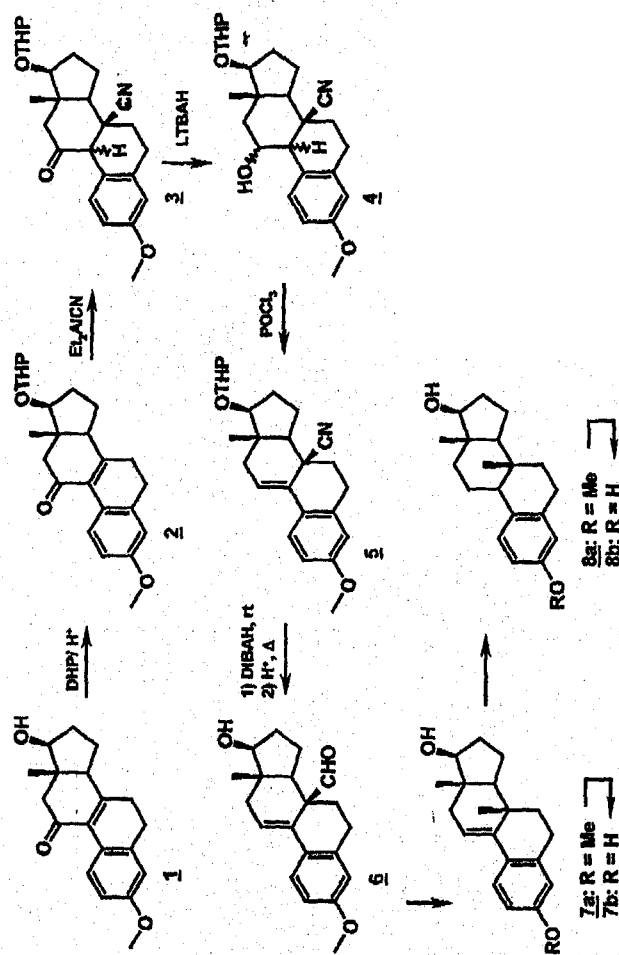
(1)

donde R², R³, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹¹, R^{11'}, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R¹⁷ y R^{17'} tienen los significados indicados en la descripción y R⁸ significa un radical alquilo o alquenilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop -1- inilo, como principios activos farmacéuticos que presentan in vitro una mayor afinidad con preparaciones de receptores estrogénicos de próstata de rata que con preparaciones de receptores estrogénicos de útero de rata, y que presentan in vivo preferentemente un efecto preferencial en el hueso en comparación con el útero y/o un marcado efecto respecto de la estimulación de la expresión del receptor y transportador 5HT2a, su preparación, su aplicación terapéutica y a formas de administración farmacéutica que contienen los nuevos compuestos.

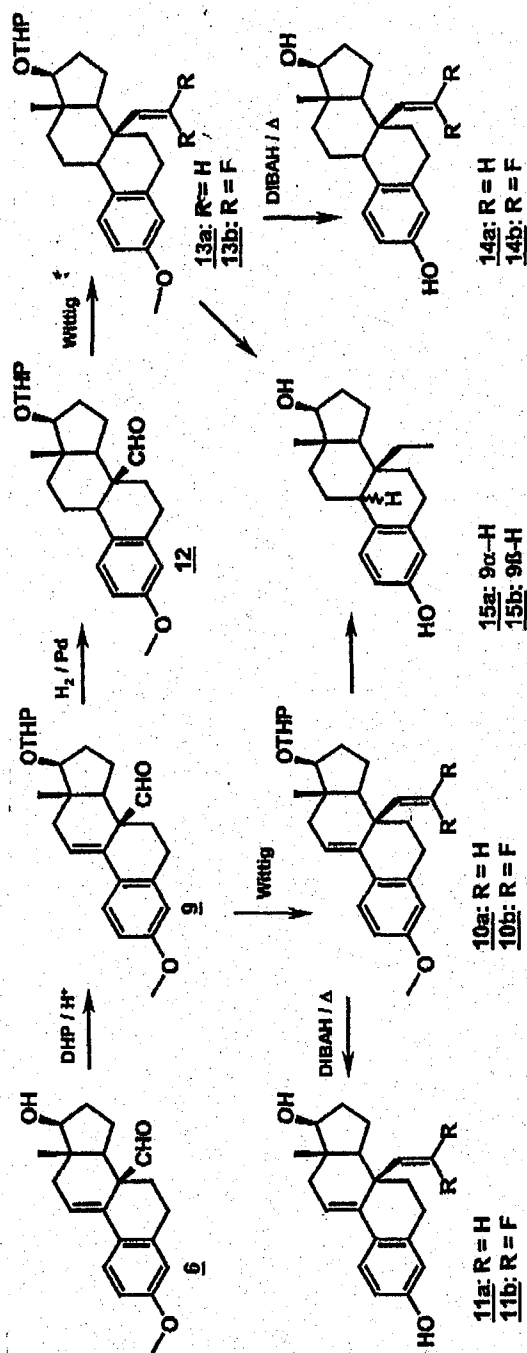
La invención describe, además, el uso de estos compues-

Esquema 1

Descripción de la síntesis de 1 en: R.P. Stein, G.C. Buxby, R. C. Smith and H. Smith, "11-Oxygenated Steroids And Process For Their Preparation", US 3491089, Patented 20/01/1970).



Esquema 2



149
149

PCT-ANTRAG

51844AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 12.04.2001 02:30:36 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.91 (aktualisiert 01.01.2001)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	51844AWOM1XX
I	Bezeichnung der Erfindung	SUBSTITUIERTE ESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Müllerstr. 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	49 30 468-11532
II-9	Telefaxnr.	49 30 468-12058
II-10	e-mail	Andreas.Broesamle@schering.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PETERS, Olaf
III-1-5	Anschrift:	Am Birnstiel 22 D-07745 Jena Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

150
150

PCT-ANTRAG

51844AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 12.04.2001 02:30:36 PM

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HILLISCH, Alexander
III-2-5	Anschrift:	Lutherstr. 84 D-07745 Jena Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	THIEME, Ina
III-3-5	Anschrift:	Siedlung 12 D-07616 Graitschen Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ELGER, Walter
III-4-5	Anschrift:	Schorlemerallee 12b D-14195 Berlin Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HEGELE-HARTUNG, Christa
III-5-5	Anschrift:	Woellenbeck 101 D-45470 Mülheim a. d Ruhr Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOLLENKIRCHEN, Uwe
III-6-5	Anschrift:	Ferdinandstr. 7 D-12209 Berlin Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

151
151

PCT-ANTRAG

51844AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 12.04.2001 02:30:36 PM

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
III-7-5	Anschrift:	Rabenstr. 5A D-13505 Berlin Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PATCHEV, Vladimir
III-8-5	Anschrift:	Iltisweg 16 D-07749 Jena Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	BG
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	Müllerstr. 178 D-13353 Berlin Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	49 30 468-11532
IV-1-4	Telefaxnr.	49 30 468-12058
IV-1-5	e-mail	Andreas.Broesamle@schering.de

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	12 April 2000 (12.04.2000)
VI-1-2	Aktenzeichen	DE 100 19 167.3
VI-1-3	Staat	DE

453
153

PCT-ANTRAG

51844AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 12.04.2001 02:30:36 PM

VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2-1	Anmeldedatum	26 Mai 2000 (26.05.2000)	
VI-2-2	Aktenzeichen	60/207,370	
VI-2-3	Staat	US	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
VIII-1	Antrag	6	-
VIII-2	Beschreibung	57	-
VIII-3	Ansprüche	22	-
VIII-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
VIII-5	Zeichnung(en)	0	-
VIII-7	INSGESAMT	86	
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
VIII-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
VIII-16	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
VIII-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
VIII-19	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
IX-1	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
IX-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Brösamle i.V. <i>[Signature]</i>	
IX-2	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
IX-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Durst <i>[Signature]</i>	
IX-3	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	<i>[Signature]</i>	
IX-3-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PETERS, Olaf	
IX-4	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	<i>[Signature]</i>	
IX-4-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HILLISCH, Alexander	
IX-5	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	<i>[Signature]</i>	
IX-5-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	THIEME, Ina	
IX-6	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	<i>[Signature]</i>	
IX-6-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ELGER, Walter	

VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2-1	Anmeldedatum	26 Mai 2000 (26.05.2000)	
VI-2-2	Aktenzeichen	60/207,370	
VI-2-3	Staat	US	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
VIII-1	Antrag	6	-
VIII-2	Beschreibung	57	-
VIII-3	Ansprüche	22	-
VIII-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
VIII-5	Zeichnung(en)	0	-
VIII-7	INSGESAMT	86	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
VIII-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
VIII-16	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
VIII-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
VIII-19	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
IX-1	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
IX-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Brösamle i.V. <i>[Signature]</i>	
IX-2	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
IX-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Durst i.A. <i>[Signature]</i>	
IX-3	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-3-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PETERS, Olaf	
IX-4	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-4-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HILLISCH, Alexander	
IX-5	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-5-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	THIEME, Ina	
IX-6	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-6-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ELGER, Walter	

IX-7	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-7-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HEGELE-HARTUNG, Christa
IX-8	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-8-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOLLENKIRCHEN, Uwe
IX-9	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-9-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
IX-10	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-10-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PATCHEV, Vladimir

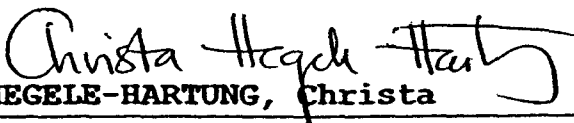
VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

156
156

IX-7	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-7-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HEGELE-HARTUNG, Christa
IX-8	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-8-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOLLENKIRCHEN, Uwe
IX-9	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-9-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
IX-10	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PATCHEV, Vladimir

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr geschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

IX-7	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-7-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HEGELE-HARTUNG, Christa
IX-8	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-8-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOLLENKIRCHEN, Uwe
IX-9	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-9-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
IX-10	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	Vladimir Patchev
10-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PATCHEV, Vladimir

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

Solicitud PCT

Original (para entrega)- impreso el 12.04.2001 02:30:36 PM

- 0 Para llenar por la Oficina receptora
- 0-1 Número de referencia internacional: -
- 0-2 Fecha de solicitud internacional: -
- 0-3 Nombre de la oficina receptora
y "solicitud PCT internacional": -
- 0-4 Formulario - PCT/RO/101 Solicitud PCT
- 0-4-1 elaborado usando:
PCT-Easy Versión 2.91 (actualizada 01.01.2001)
- 0-5 Solicitud:
El suscrito solicita que la presente solicitud internacional
sea tratada de conformidad con el Acuerdo sobre Cooperación
Internacional en el Area de Patentes.
- 0-6 Oficina receptora:
Oficina Europea de Patentes (EPA) (RO/EP)
- 0-7 Referencia de la solicitante o del abogado:
51844AWOM1XX
- I Título de la invención:
ESTRATRIENOS 8'-HIDROCARBIL-SUSTITUIDOS COMO ESTROGENOS
SELECTIVAMENTE ACTIVOS
- II Solicitante:
- II-1 Esta persona es: únicamente solicitante
- II-2 Solicitante para: Todos los países de la designación
exceptuando a E.U.
- II-4 Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
- II-5 Dirección: Müllerstr. 178, D-13353 Berlín, Alemania
- II-6 Nacionalidad (país): DE
- II-7 Domicilio (país): DE
- II-8 Teléfono No.: 49 30 468-11532
- II-9 Fax No.: 49 30 468-12058
- II-10 E-mail: Andreas.Broesamle@schering.de
- III-1 Solicitante y/o inventor:
- III-1-1 Esta persona es: Solicitante e inventor
- III-1-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.
- III-1-4 Apellido y nombre: PETERS, Olaf

III-1-5 Dirección: Am Birnstiel 22, D-07745 Jena, Alemania

III-1-6 Nacionalidad (país): DE

III-1-7 Domicilio (país): DE

III-2 Solicitante y/o inventor:

III-2-1 Esta persona es: Solicitante e inventor

III-2-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.

III-2-4 Apellido y nombre: HILLISCH, Alexander

III-2-5 Dirección: Lutherstr. 84, D-07745 Jena, Alemania

III-2-6 Nacionalidad (país): DE

III-2-7 Domicilio (país): DE

III-3 Solicitante y/o inventor:

III-3-1 Esta persona es: Solicitante e inventor

III-3-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.

III-3-4 Apellido y nombre: THIEME, Ina

III-3-5 Dirección: Siedlung 12, D-07616 Graitschen, Alemania

III-3-6 Nacionalidad (país): DE

III-3-7 Domicilio (país): DE

III-4 Solicitante y/o inventor:

III-4-1 Esta persona es: Solicitante e inventor

III-4-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.

III-4-4 Apellido y nombre: ELGER, Walter

III-4-5 Dirección: Schorlemerallee 12b, D-14195 Berlín, Alemania

III-4-6 Nacionalidad (país): DE

III-4-7 Domicilio (país): DE

III-5 Solicitante y/o inventor:

III-5-1 Esta persona es: Solicitante e inventor

III-5-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.

III-5-4 Apellido y nombre: HEGELE-HARTUNG, Christa

III-5-5 Dirección: Woellenbeck 101, D-45470 Mülheim/Ruhr, Alemania

III-5-6 Nacionalidad (país): DE

III-5-7 Domicilio (país): DE

III-6 Solicitante y/o inventor:

III-6-1 Esta persona es: Solicitante e inventor

III-6-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.

III-6-4 Apellido y nombre: KOLLENKIRCHEN, Uwe

III-6-5 Dirección: Ferdinandstr. 7, D-12209 Berlín, Alemania

III-6-6 Nacionalidad (país): DE

III-6-7 Domicilio (país): DE

III-7 Solicitante y/o inventor:

- III-7-1 Esta persona es: Solicitante e inventor
- III-7-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.
- III-7-4 Apellido y nombre: FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
- III-7-5 Dirección: Rabenstr. 5A, D-13505 Berlín, Alemania
- III-7-6 Nacionalidad (país): DE
- III-7-7 Domicilio (país): DE

III-8 Solicitante y/o inventor:

- III-8-1 Esta persona es: Solicitante e inventor
- III-8-2 Solicitante para: Unicamente para E.U.
- III-8-4 Apellido y nombre: PATCHEV, Vladimir
- III-8-5 Dirección: Iltisweg 16, D-07749 Jena, Alemania
- III-8-6 Nacionalidad (país): BG
- III-8-7 Domicilio (país): DE

IV-1 Abogado o representante colectivo;

o dirección postal particular:

Se nombra a la persona mencionada a continuación como:

Representante colectivo

para representar a la(los) solicitante(s)

ante las autoridades internacionales

IV-1-1 Nombre: SCHERING AKTIENGESELSCHAFT

IV-1-2 Dirección: Müllerstr. 178, D-13353 Berlín, Alemania

IV-1-3 Teléfono No.: 49 30 468-11532

IV-1-4 Fax No.: 49 30 468-12058

IV-1-5 E-mail: Andreas.Broesamle@schering.de

V Designación de países:

V-1 Patente regional:

(Otros tipos o procedimientos de protección legal se indican eventualmente entre paréntesis luego de las correspondientes designaciones)

AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW y todo otro país que sea país miembro del Protocolo de Harare y país contratante del PCT

EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y todo otro país que sea país miembro del Acuerdo de Patentes de Eurasia y país contratante del PCT

EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR y todo otro país que sea país miembro del Acuerdo de Patentes Europeas y país contratante del PCT

OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NR SN TD TG y todo otro país que sea país miembro del OAPI y país contratante del PCT

V-2 Patente nacional:

(Otros tipos o procedimientos de protección legal se indican eventualmente entre paréntesis luego de las correspondientes designaciones)

AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ
DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG
KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MZ NO NZ PL
PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA US US UZ VN YU
ZA ZW

V-5 Declaración o designaciones preventivas:

Además de las designaciones hechas bajo los puntos V-1, V-2 y V-3 y de conformidad con la norma 4.9 inciso b la solicitante acepta todas las otras designaciones permisibles según el PCT exceptuando los países señalados a continuación bajo el punto V-6. La solicitante declara que estas designaciones adicionales se encuentran bajo la reserva de una confirmación y toda otra designación adicional que no haya sido confirmada después de transcurridos 15 meses a partir de la fecha de prioridad, se considera como retirada por la solicitante una vez haya concluido dicho plazo.

V-6 Países excluidos de la declaración sobre designaciones preventivas:

NINGUNO

VI-1 Prioridad reivindicada de una anterior solicitud nacional:

VI-1-1 Fecha de la solicitud: 12 Abril 2000 (12-04.2000)

VI-1-2 Número de referencia: DE 100 19 167.3

VI-1-3 País: DE

VI-2 Prioridad reivindicada de una anterior solicitud nacional:

VI-2-1 26 Mayo 2000 (26.05.2000)

VI-2-2 Número de referencia: 60/207,370

VI-2-3 País: US

VII-1 Autoridad de búsqueda internacional seleccionada:

Oficina Europea de Patentes (EPA) (ISA/EP)

VIII Lista de control:

VIII-1 Solicitud: Número de hojas 6

VIII-2 Descripción: Número de hojas 57

VIII-3 Reivindicaciones: Número de hojas 22

VIII-4 Resumen: Número de hojas 1

Banco de datos electrónico adjuntado:
EZABST00.TXT

VIII-5 Dibujos: Número de hojas 0

VIII-7 TOTAL: Número de hojas 86

Documentos adjuntados:

VIII-8 Hoja para el cálculo de honorarios:
Sí

VIII-16 Diskette PCT-EASY:
Diskette banco de datos electrónico

VIII-18 Número de figuras a publicarse con el resumen:
-

VIII-19 Idioma de la solicitud internacional:
Alemán

IX-1 Firma del solicitante o del abogado:

IX-1-1 Nombre: SCHERING AKTIENGESELSCHAFT

IX-1-2 Nombre del signatario: Dr. Brösamle (firma)

IX-2 Firma del solicitante o del abogado:

IX-2-1 Nombre: SCHERING AKTIENGESELSCHAFT

IX-2-2 Nombre del signatario: Durst (firma)

IX-3 Firma del solicitante o del abogado:

IX-3-1 Apellido y nombre: PETERS, Olaf (firma)

IX-4 Firma del solicitante o del abogado:

IX-4-1 Apellido y nombre: HILLISCH, Alexander (firma)

IX-5 Firma del solicitante o del abogado:

IX-5-1 Apellido y nombre: THIEME, Ina (firma)

IX-6 Firma del solicitante o del abogado:

IX-6-1 Apellido y nombre: ELGER, Walter (firma)

IX-7 Firma del solicitante o del abogado:

IX-7-1 Nombre: HEGELE-HARTUNG, Christa (firma)

IX-8 Firma del solicitante o del abogado:

IX-8-1 Apellido y nombre: KOLLENKIRCHEN, Uwe (firma)

IX-9 Firma del solicitante o del abogado:

IX-9-1 Apellido y nombre: FRITZEMEIER, Karl-Heinrich (firma)

IX-10 Firma del solicitante o del abogado:

IX-10-1 Apellido y nombre: PATCHEV, Vladimir (firma)

PARA LLENAR POR LA OFICINA RECEPTORA

- 10-1 Fecha del recibo efectivo de la solicitud internacional:
-
- 10-2 Dibujos: -
- 10-2-1 Recibidos: -
- 10-2-2 No recibidos: -
- 10-3 Fecha de recibo modificada debido a documentos o dibujos complementarios de esta solicitud internacional recibidos posteriormente pero dentro del plazo establecido: -
- 10-4 Fecha de recibo de la corrección dentro del plazo permitido según PCT Artículo 11(2): -
- 10-5 Autoridad de búsqueda internacional: ISA/EP
- 10-6 Envío del ejemplar de búsqueda aplazado hasta que se haya hecho el pago de los honorarios de la búsqueda: -

PARA LLENAR POR LA OFICINA INTERNACIONAL

- 11-1 Fecha de recibo del ejemplar de las actas en la Oficina Internacional: -

PATENT COOPERATION TREATY

164 164

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Corporate Patents
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Patente

03. Feb. 2002

Frist:

Date of mailing (day/month/year)
28 January 2002 (28.01.02)Applicant's or agent's file reference
51844AWOM1XX00 +P

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/04290 ✓International filing date (day/month/year)
12 April 2001 (12.04.01) ✓

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

49 30 468-11532

Facsimile No.

49 30 468-12058

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

49 30 468-11532

Facsimile No.

49 30 468-12058

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Erich LORIS

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

465
165

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Corporate Patents

13342 Berlin

ALLEMAGNE

Patente

11. März 2002

Date of mailing (day/month/year)

28 February 2002 (28.02.02)

Applicant's or agent's file reference

51844AWOM1XX00+P

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP01/04290 ✓

International filing date (day/month/year)

12 April 2001 (12.04.01) ✓

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

HILLISCH, Alexander
Herderstr. 28
07743 Jena
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

HILLISCH, Alexander
Herderstr. 28
07743 Jena
Germany

State of Nationality

AT

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Correction of nationality of the applicant/inventor.

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



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Authorized officer

Erich LORIS

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

468A 166

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

AR
HT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

Bro

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 03 October 2001 (03.10.01)	
Applicant's or agent's file reference 51844AWOM1XX 00-1	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP01/04290 ✓	International filing date (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01) ✓
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 April 2000 (12.04.00)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 April 2000 (12.04.00)	100 19 167.3	DE	29 June 2001 (29.06.01)
26 May 2000 (26.05.00)	60/207,370	US	07 August 2001 (07.08.01)

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

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Marie-Thérèse Priser

MTP

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

166 167

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

Patente

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)
04 July 2001 (04.07.01)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference
51844AWOM1XX 00 + P

International application No.
PCT/EP01/04290

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
PETERS, Olaf et al (for US)

International filing date : 12 April 2001 (12.04.01)
Priority date(s) claimed : 12 April 2000 (12.04.00)
26 May 2000 (25.05.00)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 07 June 2001 (07.06.01)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW

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

Authorized officer:

E. Loris

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/EP 01/04290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J41/00 A61P5/30

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K A61P

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)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	US 3 806 546 A (LOS M) 23 April 1974 (1974-04-23) column 11, line 44-48; examples 34-38,40	1-47
X	US 3 736 345 A (LOS M) 29 May 1973 (1973-05-29) column 13, line 1-6; examples 34-38,40	1-47
X	US 3 681 407 A (LOS MARINUS) 1 August 1972 (1972-08-01) column 2, line 15,16; examples 33,34,36,37	1-47
	--- -/--	

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2001

Date of mailing of the international search report

10/09/2001

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

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/EP 01/04290

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGATA, WATARU ET AL: "8.BETA.-Cyanoestanes derivatives" retrieved from STN Database accession no. 73:109984 XP002175034 abstract & JP 45 024572 B (SHIONOGI AND CO., LTD.) 15 August 1970 (1970-08-15)	1-47
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGATA, WATARU ET AL: "8.beta.-Methylestradiols" retrieved from STN Database accession no. 73:25750 XP002175035 abstract & JP 45 004059 B (SHIONOGI AND CO., LTD.) 10 February 1970 (1970-02-10)	1-47
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGATA, WATARU ET AL: "8.beta.-Methylestranes" retrieved from STN Database accession no. 73:25749 XP002175036 abstract & JP 45 004060 B (SHIONOGI AND CO., LTD.) 10 February 1970 (1970-02-10)	1-47
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGATA, WATARU ET AL: "8.beta.-Methyl-9-dehydroestrone 3-ethers" retrieved from STN Database accession no. 73:25748 XP002175037 abstract & JP 45 004061 B (SHIONOGI AND CO., LTD.) 10 February 1970 (1970-02-10)	1-47
A	DE 40 18 828 A (SCHERING AG) 13 December 1990 (1990-12-13) page 2, line 44-49; examples 21,22	1-47

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: 31 Application No
PCT/EP 01/04290

168
169

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ELGER ET AL: "Novel oestrogen sulfamates: a new approach to oral hormone therapy" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 7, no. 4, April 1998 (1998-04), pages 575-589, XP002121926 ISSN: 1354-3784 page 580 -page 581; tables 2-5	1-47
Y	FEVIG T L ET AL: "ESTROGEN RECEPTOR BINDING TOLERANCE OF 16-ALPHA-SUBSTITUTED ESTRADIOL DERIVATIVES" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 51, no. 5-6, 1988, pages 471-498, XP002159339 ISSN: 0039-128X page 485; example 3; table 1	1-47
Y	US 4 961 931 A (WONG PATRICK S-L) 9 October 1990 (1990-10-09) column 9, line 67 -column 10, line 2	1-47
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995 FERNANDEZ A I ET AL: "Influence of hormonal status in relaxant effect of diethylstilbestrol and nifedipine on isolated rat uterus contraction." Database accession no. PREV199598457779 XP002175038 abstract & GENERAL PHARMACOLOGY, vol. 26, no. 6, 1995, pages 1281-1287, ISSN: 0306-3623	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04290

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3806546 A	23-04-1974	NONE	
US 3736345 A	29-05-1973	NONE	
US 3681407 A	01-08-1972	NONE	
JP 45024572 B		NONE	
JP 45004059 B		NONE	
JP 45004060 B		NONE	
JP 45004061 B		NONE	
DE 4018828 A	13-12-1990	NONE	
US 4961931 A	09-10-1990	US 4629449 A	16-12-1986

169
170

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ELGER ET AL: "Novel oestrogen sulfamates: a new approach to oral hormone therapy" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, Bd. 7, Nr. 4, April 1998 (1998-04), Seiten 575-589, XP002121926 ISSN: 1354-3784 Seite 580 -Seite 581; Tabellen 2-5 ---	1-47
Y	FEVIG T L ET AL: "ESTROGEN RECEPTOR BINDING TOLERANCE OF 16-ALPHA-SUBSTITUTED ESTRADIOL DERIVATIVES" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 51, Nr. 5-6, 1988, Seiten 471-498, XP002159339 ISSN: 0039-128X Seite 485; Beispiel 3; Tabelle 1 ---	1-47
Y	US 4 961 931 A (WONG PATRICK S-L) 9. Oktober 1990 (1990-10-09) Spalte 9, Zeile 67 -Spalte 10, Zeile 2 ---	1-47
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1995 FERNANDEZ A I ET AL: "Influence of hormonal status in relaxant effect of diethylstilbestrol and nifedipine on isolated rat uterus contraction." Database accession no. PREV199598457779 XP002175038 Zusammenfassung & GENERAL PHARMACOLOGY, Bd. 26, Nr. 6, 1995, Seiten 1281-1287, ISSN: 0306-3623 -----	1-47

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 44-46 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 44-46 beziehen sich auf die "Verwendung des Strukturansteils der Formel II '....! als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparaten von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen."

D.h. die Methode dieses Anspruchs wird durch die Verwendung eines Produktes charakterisiert, wobei dieses Produkt durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft (die Dissoziation der verschiedenen estrogenen Wirkungen), definiert worden ist.

Die Patentansprüche umfassen daher die Verwendung von allen Produkte der angegebenen Teilstruktur, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Methode über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, dass diese Ansprüche, insofern sie von der Beschreibung gemäss Artikel 6 PCT unterstützt und gemäss Artikel 5 PCT ausreichend offenbart sind, die selbe Breite als Anspruch 11 besitzen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche 44-46 gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile dieser Ansprüche, die sich mit der Breite des Anspruchs 11 übereinstimmen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

170
171

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/04290

A. CLASIFICACION DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPK 7 C07J1/00 A61K31/565 C07J41/00 A61P5/30

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o tanto con la clasificación nacional como con la IPK.

B. AREAS BUSCADAS

Mínima documentación buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPK 7 C07J A61K A61P

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, términos de búsqueda usados)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documento	No. de reivindicación relevante
X	US 3 806 546 A (LOS M) 23 Abril 1974 Columna 11, renglones 44-48; ejemplos 34-38,40	1-47
X	US 3 736 345 A (LOS M) 29 Mayo 1973 Columna 13, renglones 1-6; ejemplos 34-38, 40	1-47
X	US 3 681 407 A (LOS MARINUS) 1° Agosto 1972 Columna 1, renglones 15, 16; ejemplos 33, 34, 36, 37	1-47

En la continuación del Campo C se citan otros documentos

Ver en Anexo miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" Documento que define el estado general de la técnica, pero que no debe ser considerado como particularmente relevante

"X" Documento de particular relevancia; tomada individualmente la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada basada en una actividad inventiva cuando el documento se toma individualmente

171
172

"Y" Documento de particular relevancia, la invención reivindicada no puede ser considerada como basada en una actividad inventiva si el documento se relaciona con uno o varios documentos de esta categoría y este documento es evidente para un especialista

Fecha de la conclusión de la búsqueda internacional:
16 Agosto 2001

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional:
10/09/2001

Nombre y dirección postal de la autoridad internacional de búsqueda:
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk

Funcionario autorizado: Watchorn, P

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documento	No. de reivindicación relevante
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGATA, WATARU ET AL: "8.BETA.-Cyanoestanes derivatives" recuperado de SIN Database accession no. 73:109984 XP002175034 & JP 45 024572 B (SHIONOGI AND CO., LTD.) 15 Agosto 1970	1-47
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGATA, WATARU ET AL: "8.beta.-metilstradiols" recuperado de SIN Data base accession no. 73:25750 XP002175035 Resumen & JP 45 004059 B (SHIONIGI AND CO., LTD.) 10 Febrero 1970	1-47

Categoría*	Documento	No. de reivindicación relevante
Y	FEVIG T L ET AL: "ESTROGEN RECEPTOR BINDING TOLERANCE OF 16-ALPHA-SUBSTITUTED ESTRADIOL DERIVATIVES" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Vol 51, No. 5-6, 1988, Páginas 471-498, XP002159339 ISSN: 0039-128X Página 485; Ejemplo 3; Tabla 1	1-47
Y	US 4 961 931 A (WONG PATRICK S-L) 9 Octubre 1990 Columna 9, renglón 67 - Columna 10, renglón 2	1-47
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE PHILADELPHIA, PA, US, 1965 FERNANDEZ A I ET AL: "Influence of diethylstilbestrol and nifedipine on isolated rat uterus contraction." Database accession no. PREV199598457779 XP002175038 Resumen & GENERAL PHARMACOLOGY, Vol 26, No. 6. 1995, Páginas 1281-1287, ISSN: 0306-3623	1-47

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

PCT/EP 01/04290

Información sobre documentos
pertenecientes a la misma familia de patentes

Documento Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3806546 A	23-04-1974	NINGUNO	
US 3736345 A	29-05-1973	NINGUNO	
US 3681407 A	01-08-1972	NINGUNO	
JP 45024572 B		NINGUNO	
JP 45004059 B		NINGUNO	
JP 45004060 B		NINGUNO	
JP 45004061 B		NINGUNO	
DE 4018828 A	13-12-1990	NINGUNO	
US 4961931 A	09-10-1990	US 4629449 A	16-12-1986

INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

Continuación del campo I.2

Reivindicaciones No.: 44-46 (parcialmente)

Las reivindicaciones de patente válidas 44-46 se refieren a el "uso de la parte estructural de la fórmula II '...! Como componente de la estructura total de compuestos que presentan in vitro disociación respecto al enlace a preparados receptores de estrógeno de próstata de rata y útero de rata.

Es decir el método de esta reivindicación se caracteriza por el uso de un producto, siendo definido este producto por una deseada propiedad o cualidad (la disociación de diferentes efectos estrógenos).

Las reivindicaciones de patente abarcan por consiguiente el uso de todos los productos de la estructura parcial indicada que presentan esa propiedad o esa cualidad, mientras que la solicitud de patente proporciona soportes mediante la descripción en el sentido del artículo 5 PCT únicamente para un número limitado de tales productos. En el presente caso le faltan a las reivindicaciones de patente los correspondientes soportes o a la solicitud de patente la necesaria revelación en un grado tal que parece imposible una apropiada búsqueda sobre el ámbito total de protección perseguido. Aparte de esto, la las reivindicaciones de patente les falta también la claridad exigida en el artículo 6 PCT, intentándose en ellas definir el método a través del resultado perseguido en cada caso. También esta falta de claridad es tal que imposibilita una adecuada búsqueda sobre el ámbito de protección total perseguido. Se constata además que estas reivindicaciones poseen la misma amplitud que la reivindicación 11, en tanto están apoyadas por la descripción conforme al artículo 6 PCT y están suficientemente reveladas conforme al artículo 5 PCT. Por lo tanto la búsqueda fue dirigida hacia las partes de las reivindicaciones

177
178

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Corporate Patents Müllerstr. 178 D-13342 Berlin ALLEMAGNE
AB 02. JULI 2002 HH

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/2002		
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51844AWOM1XX	WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 04290 ✓	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/04/2001 ✓	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/04/2000
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu dem maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



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

Bevollmächtigter Bediensteter

CARDENAS C E

Tel. (+49-89) 2399 2828



178
179

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51844AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 04290	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/04/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/04/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J1/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

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

Datum der Einreichung des Antrags 07/11/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 25/06/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 04290

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66.1(e) PCT; siehe auch internationaler Recherchenbericht).

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

Soweit die internationaler vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III oben), ist folgendes anzumerken:

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

**TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

Remitente:

LA AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

Para:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Patentes Corporativas

Müllerstr. 178

D-13342 Berlín

Alemania

PCT

**COMUNICACIÓN SOBRE
EL ENVÍO DEL REPORTE DE EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL
(Norma 71.1 PCT)**

Fecha de envío: 28/06/2002

Referencia del solicitante o abogado: 51844AWOM1XX

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de referencia internacional: PCT/EP 01/04290

Fecha de solicitud internacional: 12/04/2001

Fecha de prioridad: 12/04/2000

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Se le comunica al solicitante que la autoridad encargada del examen internacional provisional le envía mediante la presente el reporte del examen internacional provisional correspondiente a la solicitud internacional, eventualmente con los correspondientes anexos.
2. Una copia del reporte -eventualmente con los respectivos anexos- se le envía a la Oficina Internacional para que las haga llegar a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del reporte (pero no de los anexos) al idioma Inglés y la enviará a dicha oficina.

**TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

**REPORTE DE EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL
(Artículo 36 y Norma 70 PCT)**

Referencia del solicitante o abogado: 51844AWOM1XX

PROCEDIMIENTO ADICIONAL:

Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP 01/04290

Fecha de solicitud internacional: 12/04/2001

Fecha de prioridad: 12/04/2000

Clasificación Internacional de Patentes o Clasificación Nacional e
IPK: C07J1/00

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el artículo 36
2. Este REPORTE comprende en total 2 hojas incluyendo esta hoja de cubierta
3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:
 - I Base del reporte
 - III Ninguna elaboración de un informe sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
 - V Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para apoyar dicha verificación

Fecha de entrega de la solicitud: 07/11/2001

Fecha de elaboración de este reporte: 25/06/2002

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk - Holanda

Funcionario autorizado: VERHULST W

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

I. Base del reporte

La base de este reporte son los documentos de solicitud en la versión originalmente entregada.

III. Ninguna elaboración de un informe sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

La cuestión de si la invención reivindicada se debe considerar como novedosa, como basada en actividad inventiva y como aplicable industrialmente, no fue objeto de un examen internacional provisional para las reivindicaciones no sometidas a búsqueda (artículo 17(2)(a) o (3) y Norma 66.1(e) PCT; ver también el Reporte de búsqueda internacional).

V. Verificación fundamentada de conformidad con el artículo 35(2) respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

En la medida en que se llevó a cabo el examen internacional provisional (ver el Punto III arriba), hay que anotar lo siguiente:

Tomando en cuenta los documentos especificados en el reporte de búsqueda internacional se determinó que la invención, tal como ella está caracterizada al menos en algunas de las reivindicaciones, evidentemente no cumple con los criterios establecidos en el artículo 33(1) PCT, es decir que no puede ser considerada como novedosa y/o basada en actividad inventiva (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos señalados con X y/o Y y los correspondientes números de reivindicaciones).



184 185

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION**MODELO DE UTILIDAD**

() ()

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. () ()
- Descripción de la invención. () ()
- Dibujos de ser estos pertinentes. () ()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA ()**INCOMPLETA** () ()**DISEÑO INDUSTRIAL** ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA ()**INCOMPLETA** () ()**ESQUEMA DE TRAZADO** ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA ()**INCOMPLETA** () ()**Firma Responsable:****Fecha:**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02091619 00000000

Folios: 183

Fecha (AMD): 2002-10-10 17:25:28

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia