

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-117493

TITULO: ALQUIL-ESTRA-1, 3, 5 (10)-TRIENOS 8 BETA-VINIL-11BETA-
(OMEGA-SUSTITUIDOS)

SOLICITANTE: SCHERING ANTIENGESELLSCHAFT

CLASIFICACION INTERNACIONAL : A61K31/59
A61P15/00.

DIRECCIÓN Müllerstrasse 178, 13342, Berlin Alemania

APODERADO CARLOS R. OLARTE

(SS)

B G TÁ, Noviembre 18 de 2005

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05117493 00000000 Folios: 106
 Fecha (AMD): 2005-11-21 12:22:15
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

22-11-05

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13342, Berlín
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
 APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

Folio 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/004086 Fecha Abril 16, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/094451 Fecha Noviembre 4, 2004

6

Título (54) ALQUIL-ESTRA-1, 3, 5 (10)-TRIENOS 8 BETA-VINIL-11BETA-
(OMEGA-SUSTITUIDOS).

7

Clasificación Internacional (51) C07J 75/00

A61K31/59 / A61P15/00

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Abril 22 de 2003

(31) Número de Solicitud

10318896.7

9

Comprobante de pago No. 84, 416

Fecha

Noviembre 4, 2005

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ 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. Búsqueda Internacional

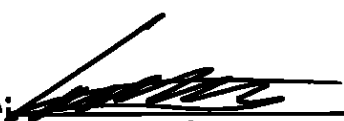
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2004/004086

NICO BRÄUER
Schroeterstrasse 13
07745 Jena, Alemania
Nacionalidad: ALEMANA

OLAF PETERS
Am Birnstiel 22
07745 Jena, Alemania
Nacionalidad: ALEMANA

ALEXANDER HILLISCH,
Herderstrasse 28
07743 Jena, Alemania
Nacionalidad: ALEMANA

ROLF BOHLMANN
Kühler Weg 6a
14055 Berlin, Alemania
Nacionalidad: ALEMANA

MARGIT RICHTER
Magdelstieg 117b
07745 Jena, Alemania
Nacionalidad: ALEMANA

HANS PETER MUHN
Merkgrafenstrasse. 61
13465 Berlin, Alemania
Nacionalidad: ALEMANA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83117493 00000000 Folios: 186
Fecha (AMD): 2005-11-21 12:22:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,416
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370495	03/11/2005	2,194,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

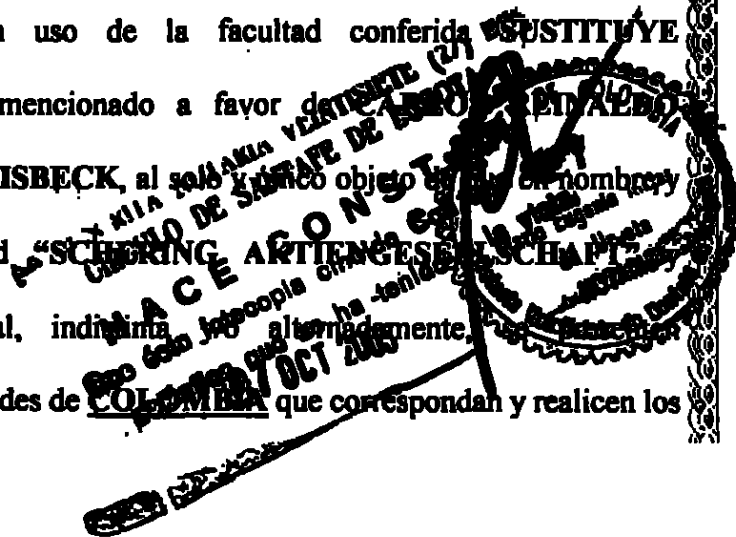


leg + Apr.

5

N 004947041

1 FOLIO 189.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CUARENTA Y
2 CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro.- En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad, persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y
11 EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, otorgada ante mí, al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo, fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En
20 consecuencia DICE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de actuar en nombre y
22 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", en forma individual, interinamente, alternadamente, o
23 actuando en forma individual, interinamente, alternadamente, o
24 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los
25

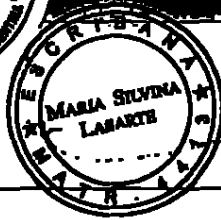




N 004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que
transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 186.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA
NÚMERO: CUARENTA Y CUATRO.-- En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio
derecho. Y EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional
que agrego a la presente y transcripto dice: MOELLER & CO. (sigue texto en idioma
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en Alemania por el presente otorgan y

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTIDÓS (27) 2005
MUNICIPIO DE SAN JUAN DE BUENOS AIRES
HACE CONSTAR
MOELLER & CO. (sigue texto en idioma
extranjero).- Poder Los abajo firmante/s Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en Alemania por el presente otorgan y



[Handwritten signature]

N 004947042

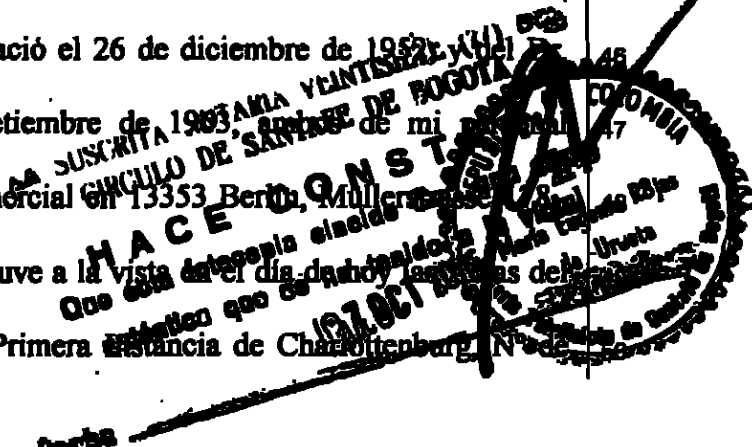
1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las
2 autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes
3 de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado,
6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por
10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
12 tuvieran en ..., en Sudamerica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas
13 de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el
19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto,
21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos,
22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, presentar documentos y valores, percibir y hacer
23 rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, jurados y absoluciones,
24 posiciones, asistir a juicios verbales, declarar y serrogar de jurisdicción, testar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar

ACE CONST
197 OCT 2005
[Handwritten notes and stamps]



N. 004947042

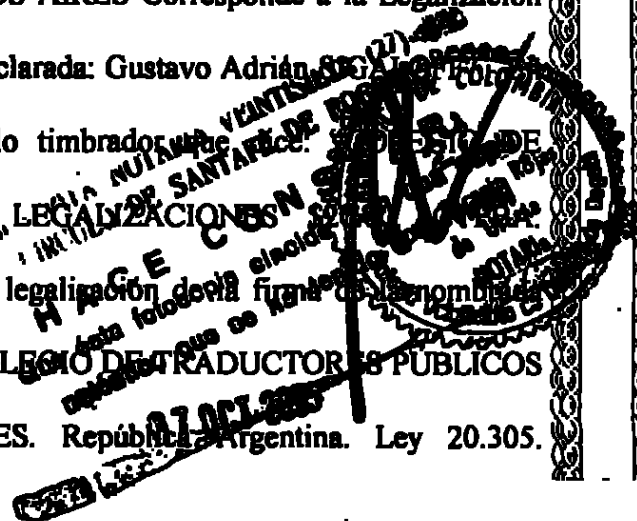
cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlin, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa.
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose".- ES COPIA FIEL,
doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Rempen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe.- A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcripta textualmente dice: "TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft", de Berlin, Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen:).- La versión en inglés es para su información
únicamente.- Registro de Actas N° R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta de que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente.- Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por
los siguientes:- Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y el Dr.
Thomas Seuss, que nació el 17 de setiembre de 1963, ambos de mi personal
conocimiento- ambos con domicilio comercial en 13353 Berlin, Mullerstrasse 13.
Al mismo tiempo doy fe, en base a que tuve a la vista del original del presente
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° 142/2005





N 004947043

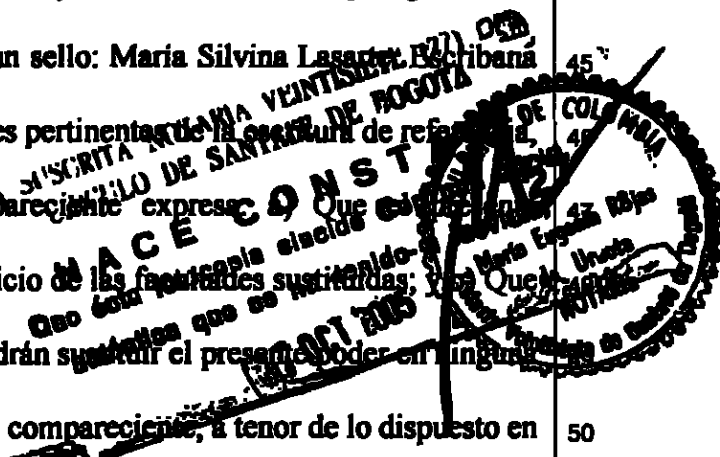
1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín.-
3 Berlín, 7 de abril de 2005.- (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto:) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN.- APOSTILLA- (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961)- País: República Federal de Alemania.- Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano.-Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto:) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLIN- El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado:) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional.- ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura Thieberger Matrícula de Traductores. Alemán- Francés. Tomo II
16 Folio 254 (Cap.) Tomo III - 98- (La Plata). Inglés. Tomo III - Folio 14 (Cap.) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173."- ES COPIA FIEL,
18 doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05. Hay una firma ilegible y aclarada: Gustavo Adrián Sosa, Escribano,
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice: "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES CON SELO DE
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.





N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc. d) de la Ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Publico: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo F. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos de la Ciudad de Buenos Aires.....- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.". Sigue una firma y un sello: María Silvina Lasarte Escribana
Mat. 4413."- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes a la escritura de referencia,
doy fe.- CUARTO: Finalmente el compareciente expresa que el otorgamiento
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; los
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes.- Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en





el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA EL PODERDANTE. expido la presente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

[Handwritten signature]

HACE CONSTAR:

Que esta fotocopia coincide con el original.

07 OCT 2005

NOTARIA

050623226358



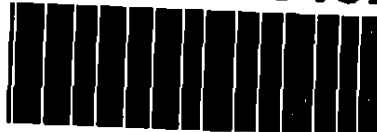
23/06/2005

030.00

14:48:41

LEGALIZACION

050623035431



23/06/2005

030.00

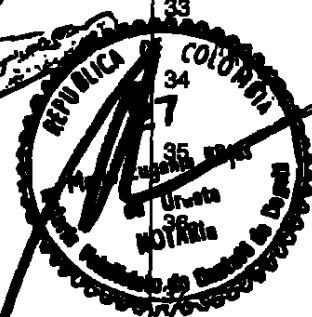
14:48:49



N 004947044

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTA DE ROGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con una copia
autentica que se ha tenido a la vista

101 OCT 2005



CE
de
BUEI

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



L 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**



abrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050623226358/6** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, **Jueves 23 de junio de 2005**

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

COLEGIO DE ESCRIBANOS DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con una copia original que se ha tenido a la vista.
2005 OCT 20
BOGOTA



APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 23/06/2005

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

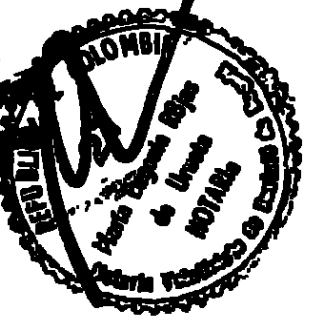
8. Bajo el número: 050623035431

9. Sello / Timbre

10. Firma



ESC. AUGUSTO M.A. ROSSI (n.)
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

COMUNIDAD MULANA Y SANTASER (27) DE
CIRCULO DE SANTA DE BOGOTA
HACE CONSTAR
Que esta fotocopia coincide con una
original que se ha tenido a la vista
127 OCT 2005


(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
4. November 2004 (04.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/094451 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 75/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004086

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. April 2004 (16.04.2004)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10318896.7 22. April 2003 (22.04.2003) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: BRÄUER, Nico; Schroetenstr. 13, 07745 Jena
(DE). PETERS, Olaf; Am Birnstiel 22, 07745 Jena (DE).
HILLISCH, Alexander; Herderstr. 28, 07743 Jena (DE).
BOHLMANN, Rolf; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE).
RICHTER, Margit; Magdelstieg 117b, 07745 Jena (DE).
MUHN, Hans, Peter; Markgrafenstr. 61, 13465 Berlin
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

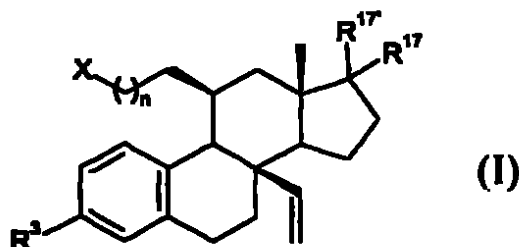
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 8SG(B)-VINYL-11SG(B)-(3G(V)-SUBSTITUTED)ALKYL-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENES

(54) Bezeichnung: 8BETA-VINYL-11BETA-(OMEGA-SUBSTITUIERT)ALKYL-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENE



(57) Abstract: The invention relates to 8β-vinyl-11β-(ω-substi-
tuted)alkyl-estra-1,3,5(10)-trienes of general formula (I), which
have ERβ-antagonistic activity, methods for the production
thereof, the intermediate products thereof, pharmaceutical
preparations containing the inventive compounds, and the use
thereof for producing medicaments. The novel compounds can
be used for contraceptive purposes in men and women without
influencing other estrogen-sensitive organs such as the uterus
or the liver and while also being suitable for the treatment of
benign or malignant proliferous ovarian diseases, such as ovarian
carcinoma and granulosa cell tumors.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 8b-Vinyl-11β-(ω-substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene der allge-
meinen Formel (I) mit ERβ-antagonistischer Aktivität, Verfahren zu deren Herstellung, deren Zwischenprodukte, pharmazeutische
Präparate enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Die neuen
Verbindungen sind zur Kontrazeption beim Mann und der Frau einsetzbar, ohne daß sie andere Östrogen-sensitive Organe wie den
Uterus oder die Leber beeinflussen. Sie sind auch zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des
Ovars, wie Ovarialcarcinomen und Granulosazelltumoren geeignet.

8 β -Vinyl-11 β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene

Die vorliegende Erfindung betrifft 8 β -Vinyl-11 β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-
5 triene mit ER β -antagonistischer Aktivität, Verfahren zu deren Herstellung, deren Zwischenprodukte, pharmazeutische Präparate enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um solche steroidale gewebe selektive Estrogene, die *in vitro* eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus aufweisen, und *in vivo* durch ihre präferentielle Wirkung am Ovar eine
10 kontrazeptive Wirkung entfalten, und sich durch ein verbessertes physikochemisches Profil auszeichnen.

15 Kontrazeptive Methoden mit chemischen Verbindungen sind weit verbreitet bei Frauen, die nicht schwanger werden möchten. Folgende chemische Methoden der weiblichen Kontrazeption stehen derzeit zur Verfügung:

- 1) Unterdrückung der Ovulation durch Hemmung der Gonadotropinfreisetzung und damit der Ovulation (das endokrine Prinzip);
- 20 2) Verhinderung der Aszension von Spermien durch den weiblichen Reproduktionstrakt zum Eileiter, wo die Befruchtung stattfindet;
- 3) Verhinderung der Implantation bzw. Nidation eines befruchteten Embryos in die Gebärmutter;
- 4) Spermicide;
- 25 5) Abortauslösende Mittel.

Orale Kontrazeptiva, die aus unterschiedlichsten Kombinationen von einem Östrogen mit einem Gestagen bestehen, sind die am häufigsten verwendeten Verhütungsmittel der Frau. Sie wirken nach dem endokrinen Prinzip. Obwohl derartige Verhütungsmittel
30 sehr effektiv sind, so können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten wie z.B.: Irreguläre Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Depressionen, Gewichtszunahme oder Kopfschmerzen. Gelegentlich werden auch schwerere Erkrankungen beobachtet wie Thromboembolien, Schlaganfall, Leberadenome, Gallenblasenerkrankungen oder Bluthochdruck. Diese unerwünschten Nebenwirkungen der heute verwendeten oralen
35 Kontrazeptiva machen den medizinischen Bedarf an einer neuen kontrazeptiven Methode ohne Nebenwirkungen deutlich.

- 5 Eine ideale kontrazeptive Methode ist eine Methode, die direkt am ovariellen Follikel ansetzt, ohne die endokrine Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu beeinflussen. Diese könnte erzielt werden, mit einer chemischen Verbindung, die die Follikulogenese beeinträchtigt, beispielsweise durch Zerstörung einer parakrinen Interaktion zwischen der Eizelle und den Granulosazellen, und damit dafür sorgt, daß
- a) das Follikelprogramm nicht adäquat ablaufen kann, so daß eine inkompetente Eizelle heranreift, die zwar ovuliert wird aber nicht befruchtet werden kann, oder
 - 10 b) das Follikelprogramm nicht adäquat ablaufen kann, so daß eine inkompetente Eizelle heranreift, die zwar ovuliert und befruchtet wird, aber zu keiner Präimplantationsentwicklung führt, oder
 - c) die Follikulogenese nur eingeschränkt möglich ist, und es zu keiner Ovulation kommt.

15

Follikelwachstum ist die Entwicklung eines ovariellen Follikels vom Primordialstadium bis hin zum großen antralen sprunghaften Follikel. Nur ein optimal aufgebauter antraler Follikel hat das Potential eine reife Eizelle zu ovulieren. Patientinnen mit ovarieller Infertilität, z.B. PCOS (=Polzystisches Ovar Syndrom) Patientinnen, haben eine gestörte Follikulogenese assoziiert mit Hormon- und Ovulationsstörungen sowie

20 insuffizient gereifte Eizellen (Franks et al., Mol. Cell. Endocrinol. 2000, 163, 49-52).

Es gibt immer mehr Hinweise dafür, daß die frühen Stadien der Follikulogenese, d.h. die Entwicklungsschritte vom Primordialfollikel bis hin zum frühen antralen Follikel, Gonadotropin-unabhängig sind, jedoch ist noch nicht abschließend geklärt, welche der

25 identifizierten autokrinen oder parakrinen Faktoren (Elvin et al., Mol. Cell. Endocrinol. 1999, 13, 1035-1048; McNatty et al., J. Reprod. Fertil. Suppl. 1999, 54, 3-18) die wichtigsten bei der frühen Follikulogenese sind. Gonadotropine, wie z.B. das Follikel stimulierende Hormon (FSH) dagegen sind hauptsächlich in die späten Schritte der Follikulogenese, d.h. der Entwicklung vom frühen antralen zum großen, ovulatorischen

30 Follikel, involviert. Aber auch bei der späten Follikulogenese werden zusätzliche Modulatoren der Follikulogenese diskutiert (Elvin et al., Mol. Cell. Endocrinol. 1999, 13, 1035-1048).

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kulper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 5925-5930; Mosselman, Dijkema, FEBS Letters 1996, 392, 49-53; Tremblay et al., Molecular Endocrinology 1997, 11, 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kulper et al., Endocrinology 1996, 138, 863-870). Wogegen eine Expression von

35

ER α in nahezu allen untersuchten Organen nachweisbar war, fand sich die höchste Expression von ER β in weiblichen Tieren im Ovar, bei männlichen Tieren in der Prostata (Couse et al., Endocrinology 1997, 138, 4613-4621). Im Ovar zeigt sich eine deutliche ER β Expression in Follikeln nahezu aller Entwicklungsstadien. Während in den Follikeln ER α nur in den äußeren Follikelzellen (Thekazellen) exprimiert wird, ist in den Östradiol-produzierenden Granulosazellen eine starke Expression von ER β vorhanden. Aufgrund der verschiedenen Zellverteilung von ER α und ER β im ovariellen Follikel ist damit zu rechnen, daß die Interaktion eines Liganden mit ER α bzw. ER β zu unterschiedlichen zellulären Antworten führen wird. Daß ER α und ER β funktionell unterschiedlich sind, wurde kürzlich bestätigt durch die erfolgreiche Erzeugung von ER α und ER β knockout Mäusen (Couse et al., Endocrine Reviews 1999, 20, 358-417). Demzufolge ist ER α maßgeblich beteiligt in der Funktion des Uterus, der Brustdrüse, der Steuerung der sexual-endokrinen Achse, wogegen ER β überwiegend in die Vorgänge der ovariellen Physiologie einbezogen ist, insbesondere der Follikulogenese und der Ovulation.

Ein weiteres Organsystem mit hoher ER β -Expression ist der Testis (Mosselmann et al., FEBS Lett. 1996, 392, 49-53) einschließlich der Spermatozoen (Shugrue et al., Steroids 1996, 63, 498-504). Daß ER β im männlichen Tier funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β - (ERKO)-Knockout-Mäusen: Männliche ERKO-Mäuse (R. A. Hess et al., Nature 1997, 390, 509-512) weisen deutliche Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testisfunktion bezüglich der Fertilität belegt.

ER α und ER β haben signifikant unterschiedliche Aminosäuresequenzen in ihrer Ligandenbindungs- und Transaktivierungs-Domäne. Dies legt nahe, daß

- (1) ER Subtypen mit unterschiedlicher Affinität ihre Liganden binden, und
- (2) Liganden unterschiedliches agonistisches und/oder antagonistisches Potential über die beiden Rezeptorsubtypen entfalten können.

Patentanmeldungen WO 00/47603, WO 00/63228, WO 01/32680, WO 01/77138, US 60/207,370 sowie Publikationen (Sun et al., Endocrinology 1999, 140, 800-804; Stauffer et al., J. Comb. Chem. 2000, 2, 318-329) zeigen, daß steroidale und nichtsteroidale Liganden mit hoher Affinität an ER α und ER β gefunden wurden. Einige Verbindungen waren beachtlich stärkere Agonisten/Antagonisten am ER α , wogegen andere Verbindungen stärkere Agonisten/Antagonisten am ER β waren.

In WO 00/31112 werden neue steroidale Verbindungen basierend auf dem Grundkörper des in 8-Position unsubstituierten Estradiols beschrieben, die in 11 β -Position einen Kohlenwasserstoffrest tragen, der eine einzelne lineare Kette mit einer Länge von 5 bis 9 Kohlenstoffatomen enthält. Diese Verbindungen haben ein ER α -

agonistisches/ER β -antagonistisches Wirkprofil. Aufgrund dieses gemischten Estrogenrezeptor-Profiles sind diese Verbindungen als verbesserte Estrogene für die Behandlung von Estrogen-bedingten Störungen und zur Kontrazeption zusammen mit einem Gestagen geeignet.

- 5 In der WO 02/068548 werden zum ersten Mal *in vivo* Befunde gezeigt, aus denen deutlich wird, daß ER β -selective Agonisten zu einer Verbesserung der Follikulogenese führen, wogegen ER β -selektive Antagonisten die Fruchtbarkeit, d.h. die Ovulationsrate reduzieren.

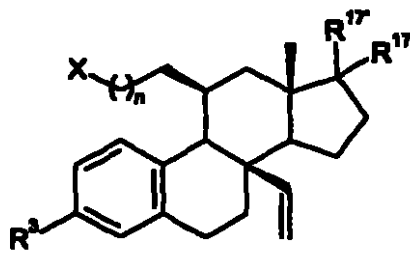
- 10 WO 01/77138 offenbart 11 β -*n*-Pentyl- und 11 β -*n*-Hexyl-8 β -substituierten Estra-1,3,5(10)-triene mit ER β -antagonistischer Wirkung. Die 11 β -*n*-Alkylsubstitution führt jedoch zur weiteren Verminderung der Polarität und damit auch zur schlechteren Wasserlöslichkeit solcher Verbindungen.

- 15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen mit verbesserten physikochemischen Eigenschaften bereitzustellen, die *in vitro* eine Dissoziation hinsichtlich der Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostataex025 und Rattenuterus aufweisen und *in vivo* durch ihre präferentielle Wirkung am Ovar eine kontrazeptive Wirkung entfalten, ohne andere Östrogen-sensitiven Organe wie z.B. den Uterus oder die Leber zu beeinflussen. Ferner sollen diese Verbindungen verwendet
20 werden zur Kontrazeption beim Mann sowie zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst.

25

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I

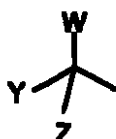


- 30 worin

R² eine Gruppe R¹⁹-O-, R²⁰SO₂-O-, -O-C(O)R²¹;
n 3, 4, 5:

5

X eine Gruppe der Formel II



II

worin

5

Z und W unabhängig voneinander R^{19} ,

oder

Z und W zusammen ein Sauerstoffatom,

10

Y $-OR^{19}$, $-CN$, $-SCN$, ein Halogenatom, R^{20} , $R^{20}SO_2O$;

oder

Y R^{19} oder R^{20} , wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen;

15

R^{17} und R^{17} gemeinsam ein Sauerstoffatom, eine Gruppe $=CR^{23}R^{24}$,

worin

R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogen;

oder

20

R^{17} Wasserstoff, $-OR^{19}$ oder Halogen;

R^{17} R^{19} , $-OR^{19}$, Halogen, $R^{20}SO_2O$, $-C(O)R^{21}$ oder

$-O-C(O)R^{21}$;

25

R^{19} ein Wasserstoffatom,

einen Rest der Formel $C_pF_qH_r$ mit $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$; $q > 1$ und $q+r = 2p+1$;

eine unverzweigte C_1-C_8 -Alkylgruppe oder verzweigte C_3-C_8 -

Alkylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Phenyl-Rest substituierte

C_3-C_8 -Cycloalkylgruppe, eine $(C_3-C_8$ -Cycloalkyl)- C_1-C_4 -alkylengruppe,

30

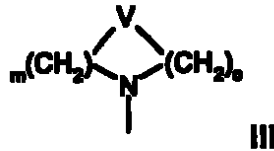
eine verzweigte oder unverzweigte C_2-C_8 -Alkenylgruppe, eine C_2-C_5 -

Alkynylgruppe; oder eine unsubstituierte oder substituierte Aryl-,

Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Aryl- C_1-C_4 -alkylen-, Heteroaryl- C_1-C_4 -alkylen

Gruppe;

R^{20} eine $R^{21}R^{22}N$ -Gruppe, eine Gruppe $-C(NOR^{19})H$, oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III



5

worin

V $-\text{CH}_2-$, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom, oder $=N-R^{23}$;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

10 wobei deren Summe

$m + o$ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ist;

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander R^{19} ;

15 R^{23} R^{19} , $R^{20}\text{SO}_2-$ oder eine Acylgruppe $-\text{C}(\text{O})R^{21}$

darstellen.

20 Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls die pharmazeutisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Bei den unverzweigten C_1-C_8 -Alkylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, *n*-Butyl-, *n*-Pentyl-, *n*-Hexyl-, *n*-Heptyl-, *n*-Octyl-; bei den
 25 verzweigten C_3-C_8 -Alkylgruppen um eine *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, *neo*-Pentyl-, 2-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 2-Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 2,2,3-Trimethylbutyl-, 2,3,3-Trimethylbutylgruppe handeln.

30 Bei den gegebenenfalls mit einem Phenyl-Rest substituierten C_3-C_6 -Cycloalkylgruppen kann es sich durchweg um eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, bzw. Phenylcyclopropyl-, Phenylcyclobutyl-, Phenylcyclopentyl-, Phenylcyclohexylgruppe handeln.

Bei den (C_3-C_6 -Cycloalkyl)- C_1-C_4 -alkylengruppen kann es sich beispielsweise um eine Cyclopropylmethyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclobutylethyl-, Cyclopentylethyl-, Cyclohexylethyl-, Cyclopropylpropyl-, Cyclobutylpropyl-, Cyclopentylpropyl-, Cyclohexylpropyl-,
 5 Cyclopropylbutyl-, Cyclobutylbutyl-, Cyclopentylbutyl- bzw. Cyclohexylbutylgruppe handeln.

Bei den verzweigten oder unverzweigten C_2-C_6 -Alkenylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Vinyl-, Trifluorvinyl-, Allyl-, Homoallyl-, (*E*)-But-2-enyl-, (*Z*)-But-2-enyl-, (*E*)-But-1-enyl-, (*Z*)-But-1-enyl-, Pent-4-enyl-, (*E*)-Pent-3-enyl-, (*Z*)-Pent-3-enyl-, (*E*)-Pent-2-enyl-, (*Z*)-Pent-2-enyl-, (*E*)-Pent-1-enyl-, (*Z*)-Pent-1-enyl-, 2-Methylvinyl-, 3-Methylbut-3-enyl-, 2-Methylbut-3-enyl-, (*E*)-2-Methylbut-2-enyl-, (*Z*)-2-Methylbut-2-enyl-, 3-Methylbut-2-enyl-Gruppe handeln.

15 Bei den C_2-C_6 -Alkynylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Ethinyl-, Prop-1-ynyl-, Prop-2-ynyl-, But-1-ynyl-, But-2-ynyl-, But-3-ynyl-, Pent-1-ynyl-, Pent-2-ynyl-, Pent-3-ynyl-, Pent-4-ynyl-, 1-Methylprop-2-ynyl-, 1-Methylbut-3-ynyl-, 1-Ethylprop-2-ynyl-Gruppe handeln.

20 Entsprechend kann es sich bei den $R^{18}O$ -Gruppen beispielsweise um eine Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propoxy-, *iso*-Propoxy-, *n*-Butoxy-, *sec*-Butoxy-, *iso*-Butoxy-, *tert*-Butoxygruppe handeln.

Bei den Arylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Phenyl-, Naphthalin-1-yl-, Naphthalin-2-yl-, [1,1'-Biphenyl]-2-yl-, [1,1'-Biphenyl]-3-yl- oder eine [1,1'-Biphenyl]-4-yl-Gruppe handeln.

Bei den Heteroarylgruppen kann es sich um eine über eine der substituierbaren Stellen verknüpfte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Benzofuran-yl-,
 30 Benzothienyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,1,3-Benzothiadiazolyl-, Indolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder eine Imidazolyl-Gruppe handeln.

Bei den Heterocyclylgruppen für die Reste Z und Z' kann es sich um eine über eine der substituierbaren Stellen verknüpfte Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuran-yl-, Tetrahydrothienyl-, Imidazolidinyl- oder eine Pyrrolidinyl-
 35 gruppe handeln.

- Bei den Substituenten der Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclylreste kann es sich u.a. um unverzweigte oder verzweigte C_1-C_4 -Alkylgruppen (Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, *iso*-Propyl-, *n*-Butyl-, *sec*-Butyl-, *iso*-Butyl- sowie *tert*-Butyl-) und/oder
- 5 C_2-C_6 -Alkenylgruppen (Vinyl-, Allyl-, Homoallyl-, (*E*)-But-2-enyl-, (*Z*)-But-2-enyl-, Pent-4-enyl-, (*E*)-Pent-3-enyl-, (*Z*)-Pent-3-enyl-, (*E*)-Pent-2-enyl-, (*Z*)-Pent-2-enyl-, 2-Methylvinyl-, 3-Methylbut-3-enyl-, 2-Methylbut-3-enyl-, (*E*)-2-Methylbut-2-enyl-, (*Z*)-2-Methylbut-2-enyl-, 2-Ethylprop-2-enyl-, Hex-5-enyl-, (*E*)-Hex-4-enyl-, (*Z*)-Hex-4-enyl-, (*E*)-Hex-3-enyl-, (*Z*)-Hex-3-enyl-, (*E*)-Hex-2-enyl-, (*Z*)-Hex-2-enyl-, 1-Methylpent-4-enyl-, (*E*)-1-Methylpent-3-enyl-, (*Z*)-1-Methylpent-3-enyl-, 1-Ethylbut-3-enyl-, (*E*)-1-Methylpent-2-enyl-, (*Z*)-1-Methylpent-2-enyl-) und/oder
- 10 C_3-C_6 -Cycloalkylgruppen (Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-), und/oder Halogen (Fluor-, Chlor-, Brom-, Iod-),
- 15 und/oder $-OH$, $-O-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, Formyl-, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_6 -Acyl-, C_1-C_6 -Acyloxy-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Methylthio-, Trifluormethylthio-, und/oder
- 20 Amino-, mono(C_1-C_6 -Alkyl)amino- oder di(C_1-C_6 -Alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, handeln.

- Bei den Aryl- C_1-C_4 -alkylen-Gruppen für die Reste Z und Z' kann es sich um eine Kombination der zuvor definierten Aryl- und C_1-C_4 -Alkylgruppen, beispielsweise: eine
- 25 Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 1-Methyl-1-phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, (Naphthalin-1-yl)methyl-, 1-(Naphthalin-1-yl)ethyl-, 2-(Naphthalin-1-yl)ethyl-, (Naphthalin-2-yl)methyl-, 1-(Naphthalin-2-yl)ethyl-, 2-(Naphthalin-2-yl)ethyl-, ([1,1'-Biphenyl]-2-yl)methyl-, ([1,1'-Biphenyl]-3-yl)methyl- oder eine ([1,1'-Biphenyl]-4-yl)methylgruppe handeln.
- 30

- Bei den Heteroaryl- C_1-C_4 -alkylen-Gruppen für die Reste Z und Z' kann es sich um eine Kombination der zuvor definierten Heteroaryl- und C_1-C_4 -Alkylengruppen, beispielsweise eine (Pyridin-2-yl)methyl-, (Pyridin-3-yl)methyl-, (Pyridin-4-yl)methyl-, (Furan-2-yl)methyl-, (Furan-3-yl)methyl-, (Thien-2-yl)methyl-, (Thien-3-yl)methyl-, 2-(Thien-2-yl)ethyl- oder eine 2-(Thien-3-yl)ethylgruppe handeln.
- 35

- Bei dem Rest der Formel $C_pF_qH_r$ mit $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$; $q > 1$ und $q + r = 2p + 1$ kann es sich um eine Monofluormethyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Perfluorpropyl-, Perfluorbutyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl-,
 5 6,6,6,5,5,4,4,3,3-Nonafluorhexyl-, 9,9,9,8,8-Pentafluomonyl-, oder 9,9,9,8,8,7,7-Heptafluomonylgruppe handeln.

Es handelt sich erfindungsgemäß beim Halogen um Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod.

- 10 Für die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen, nach den dem Fachmann bekannten Methoden, als anorganische Säuren unter anderem Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, Salpetersäure, als Carbonsäuren unter anderem Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure,
 15 Oleinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Glykolsäure Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, als Sulfonsäuren unter anderem Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure sowie Naphthalinsulfonsäure in Betracht.

20

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

- Y -OH, -CN, -SCN, ein Halogenatom, R^{20} ;
 25 oder
 Y R^{20} , wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen

bedeutet.

- 30 Besonders bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

Y -OH, -CN, -SCN, ein Halogenatom, R^{20} ;
 oder

Y R^{20} , wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen,

und

5

R^{17} und $R^{17'}$ gemeinsam ein Sauerstoffatom,

oder

R^{17} Wasserstoff, -OH;

$R^{17'}$ Wasserstoff, -OH, C_1-C_4 -Alkylgruppe, C_2-C_8 -Alkenylgruppe, eine C_2-C_8 -

10

Alkynylgruppe, oder eine Trifluormethylgruppe

darstellen.

15 Die nachstehend genannten erfindungsgemäßen Verbindungen sind ganz besonders bevorzugt. Im Falle der epimeren Alkohole sind beide möglichen Diastereomere ebenfalls ganz besonders bevorzugt.

11 β -[(R) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

20 11 β -[(S) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

25 11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
(Diastereomer 1),

11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

30 11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,

35 11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,

- 11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
5 (Diastereomer 2),
11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
10 11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
15 (Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
20 11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
25 (Diastereomer 2),
11 β -(5-Bromopentyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-(Methylamino)pentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-(Dimethylamino)pentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
30 11 β -(5-(1-Piperidyl)pentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoromonyl)amino]pentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -(5-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoromonyl)methylamino]pentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
35 3,17 β -diol,

- 11 β -{5-[Methyl(octanoyl)amino]pentyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-Chlorohexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-(Methylamino)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-(Dimethylamino)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 5 11 β -(6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-(1-Piperidyl)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoromonyl)amino]hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 10 11 β -(6-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoromonyl)methylamino]hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 11 β -(6-[Methyl(octanoyl)amino]hexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-Bromheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-(Methylamino)heptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 15 11 β -(7-(Dimethylamino)heptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-(Pyrrolidin-1-yl)heptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-(1-Piperidyl)heptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-Morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoromonyl)amino]heptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
 20 3,17 β -diol,
 11 β -(7-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoromonyl)methylamino]heptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 11 β -(7-[Methyl(octanoyl)amino]heptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-5-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeramid,
 25 *N-n*Butyl-*N*-methyl-6-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronamid,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-7-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]osenanthamid,
 11 β -(5-Thiocyanatopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-Thiocyanatohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

- 11 β -(7-Thiocyanatoheptyl)-8-vinyestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 6-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinyestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronitril,
 7-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinyestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]oentanitril,
- 5 17 β -Hydroxy-11 β -[(R) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl -
 sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[(S) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
- 10 sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat, (Diastereomer 1),
- 15 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-
 1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-
- 20 1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-
 trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-
 yl-sulfamat (Diastereomer 1),
- 25 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-
 yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
- 30 sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-
 yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-
 yl-sulfamat (Diastereomer 2).

- 11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[5-(pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[5-(1-piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 5 17 β -Hydroxy-11 β -(5-morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 11 β -[8-(Dimethylamino)hexyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[8-(pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[8-(1-piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -(8-morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 10 11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[7-(pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -[7-(1-piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
 17 β -Hydroxy-11 β -(7-morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

 15 11 β -[7,7,6-Trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),
 11 β -[7,7,6-Trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 11 β -[8,8,7-Trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 20 (Diastereomer 1),
 11 β -[8,8,7-Trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 11 β -[9,9,8-Trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),
 25 11 β -[9,9,8-Trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 11 β -[5-Hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 1),
 11 β -[5-Hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 2),
 11 β -[6-Hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 1),
 30 11 β -[6-Hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 2),
 11 β -[7-Hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 1),
 11 β -[7-Hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 2),
 11 β -[5-Methyl-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

- 11 β -[6-Methyl-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7-Methyl-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 17 α -Methyl-11 β -[(R) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 5 diol (Diastereomer 1),
 17 α -Methyl-11 β -[(S) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol (Diastereomer 2),
 17 α -Methyl-11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),
 10 17 α -Methyl-11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 17 α -Methyl-11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),
 17 α -Methyl-11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 15 (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-
 3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-
 3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 20 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-
 3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-
 3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-
 25 trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-
 trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,6-trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 1),
 30 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,6-trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,7-trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 1),

- 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,7-trifluor-8-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,8-trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 5 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,8-trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[(R) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 10 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[(S) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[7,7,7-trifluor-8-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[7,7,7-trifluor-8-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
 15 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2).

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Hemmung der Follikulogenese und der Ovulation, zur männlichen Kontrazeption und zur Behandlung von gutartigen und bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars geeignet.

- 25 Anders als bei dem üblicherweise für die hormonelle Kontrazeption verwendeten Estrogen Ethinylestradiol oder auch bei den nach der WO 00/31112 für die Kontrazeption zu verwendenden Verbindungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I alleine, d. h. ohne die zusätzliche Gabe von Gestagenen zur Kontrazeption verwendet werden.

30

Die Esterderivate der erfindungsgemäßen Estratriene können als Prodrug Vorteile gegenüber den unveresterten Wirkstoffen hinsichtlich ihres Applikationsmodus, ihrer Wirkungsart, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer aufweisen.

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

Die vorliegende Erfindung beschreibt 8 β -Vinyl-11 β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene, die *in vitro* Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus, und die *in vivo* vorzugsweise eine Hemmung der Follikulogenese und der Ovulation aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken über einen breiten Dosisbereich kontrazeptiv, ohne andere Östrogen-sensitiven Organe wie z.B. den Uterus oder die Leber zu beeinflussen. Darüber hinaus können diese Verbindungen zur männlichen Kontrazeption und zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Salze enthalten; die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für die männliche und/oder weibliche Kontrazeption, für die Behandlung von gut- und bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit GnRH-Antagonisten, Progesteronrezeptor-Antagonisten, Meso-progestinen, Gestagenen oder gewebeselektiver Gestagene (Wirkung über Typ A/B-Form) eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die sie enthaltenden Präparate sind besonders geeignet für die ovarielle Kontrazeption, für die Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars, wie z.B. Ovarialcarcinome, Granulosazellitumore.

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

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
5 Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg–100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg – 1 mg/kg Körpergewicht, pro Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 8 g, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosisseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 2000 mg einer oder mehrerer
10 Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als
15 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
20 können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyclopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical
25 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.

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

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. in Frage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch
35 verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum etc, 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, Baumwollsamensöl, 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 Intra vaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylvinylacetat, 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/EP95/02658).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch mit Liposomen verkapselt werden.

Pharmakologische Untersuchungen

5 Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in Kompetitions-
experimenten unter Verwendung von $3H$ -Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptor-
präparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des
10 Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von
J. Testas et al. in Endocrinology 1981, 109, 1287-1289 beschrieben, durchgeführt.
Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen
Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski in Endocrinology
1985, 117, 2024-2032, beschrieben mit einigen Modifikationen nach U. Fuhrmann et al.
15 In Contraception 1985, 51, 45-52).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogen-
rezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf (Tabellen 1
und 2). Dabei wird davon ausgegangen, daß ER β gegenüber ER α in der Ratten-
20 prostata, 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 Kulper
et al. Endocrinology 1996, 138, 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1

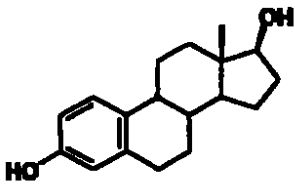
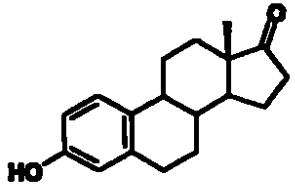
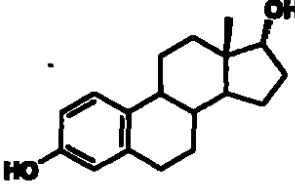
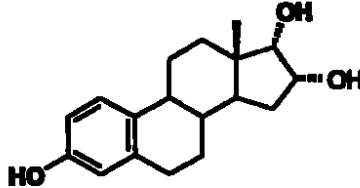
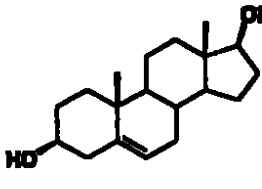
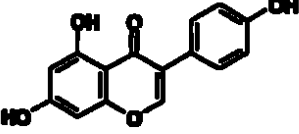
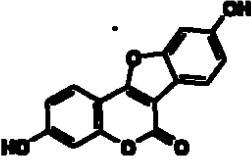
Estrogen	HER α FBA	HER β RBA	ER β / ER α	Rat Uterus ER (RBA)	Rat Prostate ER (RBA)	Prost. ER/ Uterus ER
 Estradiol	100	100	1	100	100	1
 Estrone	60	37	0.6	3	2	0.8
 17α-Estradiol	58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
 Estriol	14	21	1.5	4	20	5
 5-Androstendiol	6	17	3	0.1	5	50

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Estrogen	HER α RBA	HER β RBA	ER β / ER α	Rat Uterus ER (RBA)	Rat Prostate ER (RBA)	Prost. ER/ Uterus ER
 Genistein	5	36	7	0.1	10	100
 Coumestrol	94	185	2	1.3	24	18

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

5

Transaktivierungstest für östrogene Agonisten und Antagonisten

Kultivierung der Zellen:

10

U-2 OS Zellen werden in *Dulbecco's Medium* (DMEM) ohne Phenolrot (Gibco BRL; #11880-028) + 5% foetalem Kälberserum (FKS) (Seromed; #S 0115) + 100 Units/ml Penicillin/ 100µg/ml Streptomycin (Seromed; #A 2213), 4mM L-Glutamin (Gibco BRL; #25030-024) (PSG) bei 37°C und 8,5% CO₂ kultiviert.

15

Zellen, die mindestens 24h in D-MEM mit 5% Aktivkohle-behandeltem FKS (CCS) + PSG gehalten wurden, werden mit PBS⁻ *Dulbecco's* (Gibco BRL; #14190-094) gewaschen und trypsinisiert (Trypsin/EDTA (0,05/0,02%); Seromed; #L 2153). Die Resuspendierung der Zellen erfolgt in 10ml D-MEM + 5% CCS + PSG.

20

Verdünnung von 8x10⁶ Zellen auf 80ml mit D-MEM + 5% CCS + PSG für acht 96 Well-Platten (Packard; CulturePlate-96, #6005180). Aussäen von 100µl Zellsuspension (1x10⁴ Zellen) pro Well. 6h nach Aussaat erfolgt die Transfektion.

Transfektion mittels *FuGENE 6*:

- Das verwendete ER β -Expressionsplasmid (HEGO) in *E. coli* DH5 α (Fa. Invitrogen) amplifiziert. Das verwendete ER β -Expressionsplasmid (ER β 0) wurde im Hause hergestellt und amplifiziert in *E. coli* DH5 α . Es wurde wie im Falle des ER α das Expressionsplasmid pSG5 verwendet. Als Reporterplasmid wurde der Vektor pBL-LUC⁺ mit zwei Tandem-EREs (estrogen-responsive elements des Vitellogenin-Promoters) versehen und in *E. coli* (XL1-Blue; Fa. Stratagene) amplifiziert.
- Plasmid-DNA wird präpariert mittels des *NucleoBond Plasmid Maxi Kit* (CLONTECH; #K3003-2) und *FuGENE 6*-Reagenz (Boehringer Mannheim; #1 814 443). Diese werden zunächst separat in einem geeigneten Volumen DMEM verdünnt und inkubiert, bevor die Lösungen vereinigt und wiederum inkubiert werden.
- Ansätze für 96-well-Platten:**
- | | |
|--|---|
| DNA-Gemisch (A) | im 50ml- <i>BlueMax</i> (Falcon; #2070) -Röhrchen |
| <u>pSG5-ERα/β FL (HegQ/ERβ0)</u> | 2ng/well (Östrogenrezeptor-Expressionsplasmid) |
| <u>p(ERE)₂-luc⁺</u> | 100ng/well (Luciferase-Reporterplasmid) |
-
- | | |
|--|--|
| Transfektionsreagenz (B): | im 14ml-Polypropylenröhrchen (Falcon; #2059) |
| <u>DMEM o. Serum</u> (vorlegen) | 9,7 μ l/well |
| <u><i>FuGENE 6</i></u> (direkt ins Medium) | 0,3 μ l/well |
- Inkubation der Lösungen A und B für 5 min bei Raumtemperatur (RT).
- Anschließend Lösung B zu Lösung A tropfenweise hinzufügen, mischen. Inkubation von Lösung AB für 15 min bei RT.
- Verdünnung des Transfektionsgemisches AB für 4 Platten mit 22,5ml D-MEM + 5% CCS + PSG. 100 μ l dieser Verdünnung werden pro Well auf die Zellen gegeben und über Nacht (16 - 18h) bei 8,5% CO₂ und 37°C inkubiert. Es werden pro Platte nur 60 Wells transfiziert; die äußeren Wells erhalten nur Medium.

Hormonbehandlung:

- Für Dosis-Wirkungskurven werden in 96 Well-Platten (Costar; #3595), ausgehend von
- 5 in Dimethylsulfoxid (DMSO, Sigma; #D-2850) gelösten, 10^{-3} M Stammlösungen, Verdünnungsreihen für Referenz- und Testsubstanzen hergestellt. Die 10^{-3} M DMSO-Lösungen werden bei -20°C gelagert und müssen vor der Entnahme gut gelöst werden (15 min, 37°C).
- Die Verdünnungsstufen sind so gewählt, daß die Endkonzentrationen auf der Testplatte
- 10 für Agonismus im Bereich von 10^{-7} - 10^{-12} M (für E_2 : 10^{-8} - 10^{-13} M) liegen.
- Alle Verdünnungsstufen enthalten somit 1% DMSO.
- Nach der Transfektion wird das Transfektionsmedium durch 180µl D-MEM + 5% CCS + PSG pro Well ersetzt.
- 15 Zum Test auf *Antagonismus* werden die Zellen zusätzlich mit Estradiol behandelt. Anschließend werden 20µl der Substanzverdünnungen hinzupipettiert. Die Negativkontrollen erhalten 20µl DMEM + 1% DMSO pro Well. Die finalen Testsubstanzenkonzentrationen betragen 3×10^{-11} M für $\text{ER}\alpha$ bzw. 3×10^{-10} M für $\text{ER}\beta$. Als Referenzsubstanz wird das bekannte Antöestrogen Fulvestrant (AstraZeneca) in den
- 20 gleichen Konzentrationen verwendet (Tabelle 2).
- Die Inkubation erfolgt über Nacht (16 - 18h) bei 8,5% CO_2 und 37°C .

Lyse der Zellen und Bestimmung der Luciferase-Aktivität:

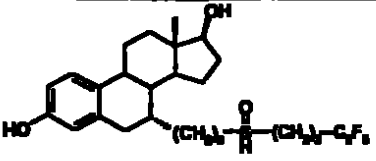
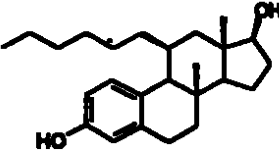
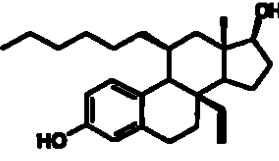
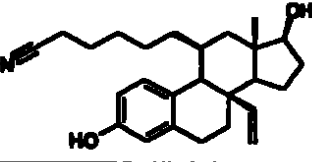
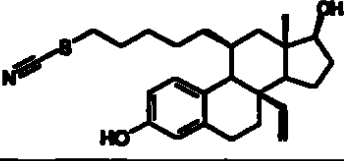
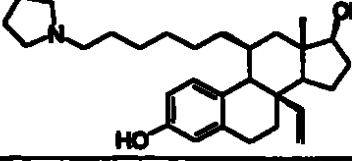
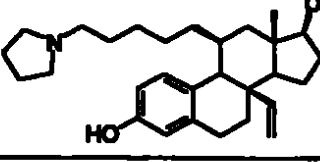
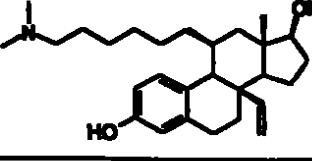
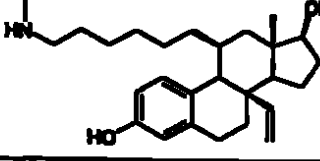
- 25 Nach dem Absaugen des Mediums werden jeweils 30µl *Lysis 1x Reagent* (Promega; #E1531) auf die Zellen gegeben und für ½-1h bei RT unter starkem Schütteln (IKA-VIBRAX-VXR, 600rpm) inkubiert.
- Anschließend werden die Lysate mit 30µl Luciferase Substrat A (PharMingen; #556867) und 30µl Luciferase Substrat B (PharMingen; #556869) versetzt. Die Messung der
- 30 Luciferase-Aktivität erfolgt 30 s nach Zugabe von Substrat B im Cycle Mode des Luminometer (DYNATECH; ML3000).
- Die Auswertung der Meßdaten erfolgt mittels vom Gerätehersteller beigegebener Software (*BioLinx*). Die Darstellung der Ergebnisse als Dosis-Wirkungskurven für Agonismus und Antagonismus erfolgt im *Sigma Plot*-Programm mit Mittelwerten ($n=3$)
- 35 und Standardabweichung. Eine Berechnung der EC_{50} , der Efficacy und des EMR-Wertes für den Agonismus, bzw. der IC_{50} und der Efficacy für den Antagonismus ist mittels "MTS"-Software möglich (Tabelle 2).

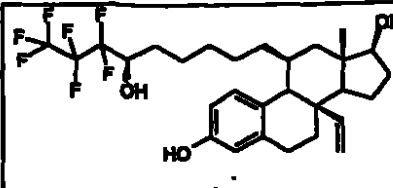
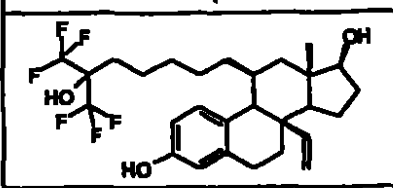
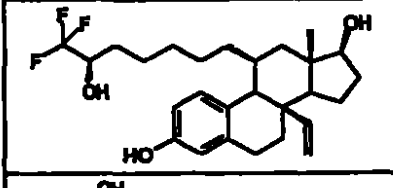
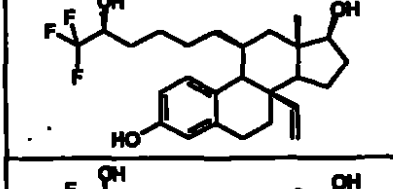
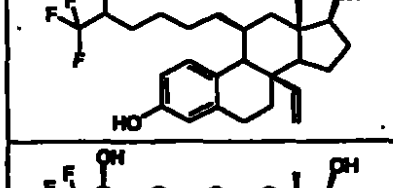
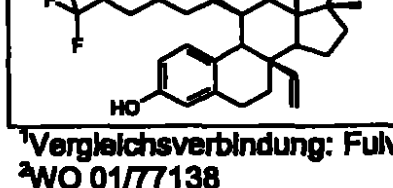
Physikochemisches Profil:

Im Vergleich zu Verbindungen aus WO 01/77138 wird erfindungsgemäß eine
5 Verbesserung des physikochemischen Profils, hinsichtlich des Verteilungskoeffizienten
[logD (HPLC-Methode, pH: 7.0, 25°C)] und/ oder der Löslichkeit [Sw (Turbidimetry,
pH 7,4 bei 25°C)], der erfindungsgemäßen Verbindungen erzielt (Tabelle 2).

Überraschenderweise konnte darüber hinaus auch die Potenz am ERβ (EMR-Wert)
10 und/ oder die Selektivität zugunsten des ERβ gesteigert werden.

Tabelle 2

Verbindung	#	MW	EMR (EC ₅₀)[%]		Efficacy[%]		LogD	Sw [mg/l]
			ER _α	ER _β	ER _α	ER _β		
	Ref. ¹	606.78	100 (0.38 nM)	100 (0.49 nM)	100	100	5.31	< 1
	Ref. ²	370.57	0.3	3.1	80	98	—	—
	Ref. ²	382.58	0.5	18	63	93	5.7	<
	36	393.57	1.6	33	67	100	—	—
	35	425.63	0.7	33	93	95	—	—
	26b	451.69	12	52	88	93	4.2	37
	26a	437.66	7.9	56	85	100	4.0	>40
	25b	425.66	17	137	88	99	4.2	>40
	24b	411.63	8	60	85	99	4.0	>40

	22b D1/2	566.59	1.6	29	90	100	5.1	7
	18b	534.58	1.6	19	85	100	4.7	3
	15b D1/2	466.58	5.0	80	76	100	4.1	5
	15a D1/2	452.55	0.8	42	79	100	—	—
	15a D2	452.55	0.8	50	86	100	3.6	11
	45a D2	466.58	1.2	50	68	100	4.1	11

¹Vergleichsverbindung: Fulvestrant
²WO 01/77138

Untersuchungsbeispiele zur kontrazeptiven Wirkung***Untersuchung der frühen Follikulogenese:***

- 5 Immature weibliche Ratten werden von Tag 1 bis Tag 4 mit einer Kombination aus Cetrorelix und dem ER β -selektiven Östrogen 8 β -Vinylostra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (25 mg/kg, s.c.) behandelt. Zusätzlich wird von Tag 1 bis Tag 4 Vehikel oder die Wirksubstanz in verschiedenen Dosierungen (1; 3; 10; 30 mg/kg, s.c.) appliziert. Die Autopsie der Tiere erfolgt am Tag 5. Das Ovar wird entnommen und makroskopisch, z.B. Organgewichte, und mikroskopisch, z.B. histologische Beurteilung der Follikel, sog. Follikelstaging, analysiert.
- 10

Untersuchung der späten Follikulogenese /Ovulation

- Immature weibliche Ratten werden hypophysektomiert. Dieser Tag wird als Tag 0 definiert. Von Tag 1 - Tag 4 erfolgt Behandlung, subcutan oder/und oral, mit der Wirksubstanz in Kombination mit 17 β -Östradiol. Am Tag 5 erfolgt eine subkutane Injektion mit PMSG (pregnant mare serum gonadotropin). Am Tag 7 wird hCG intraperitoneal zur Auslösung der Ovulation appliziert. Am Tag 8 wird das Ovar entnommen und makroskopisch (z.B. Ovargewichte) und/oder mikroskopisch (z.B. histologische Beurteilung der Follikel, sogenanntes Follikelstaging) analysiert. Die Tuben werden gespült und auf die Anwesenheit von Eizellen untersucht.
- 15
- 20

Untersuchung der Ovulation

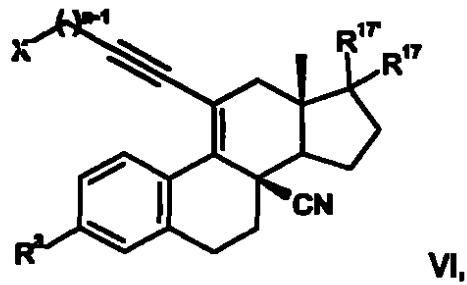
- Immature weibliche Ratten werden im Alter von 23 Tagen subkutan mit PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) behandelt (Tag 1). Am selben Tag, sowie 24 und 48 Stunden später erhalten die Tiere die Wirksubstanz subkutan oder oral appliziert. 54 Stunden nach der PMSG Injektion erhalten die Tiere zur Auslösung der Ovulation eine intraperitoneale Injektion von hCG. Autopsie erfolgt 16 Stunden nach der hCG-Gabe. Die Tuben werden gespült und auf die Anwesenheit von Eizellen hin untersucht.
- 25
- 30

- 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 Serotonin-transporter-Protein- und mRNA-Level in ER β -reichen Gehimarealen 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 Rattenuterusöstrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich
- 35

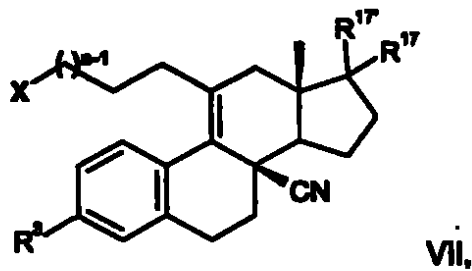
- Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor- und transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Die Dichte von Serotoninrezeptor und -Transporter wird an Gehirnschnitten mittels radioaktiver Liganden, die entsprechende mRNA mittels *in situ* Hybridisierung bestimmt. 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.
- 5

Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Verbindungen

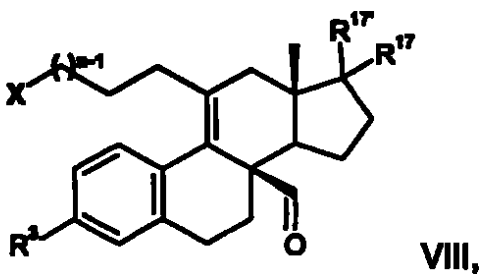
Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Zwischenprodukte der allgemeinen
 5 Formel VI



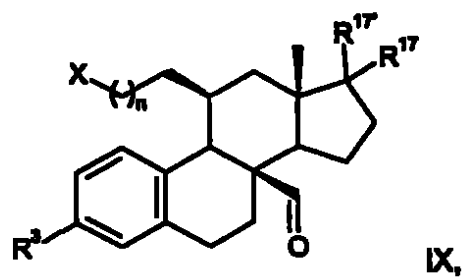
Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VII



Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VIII

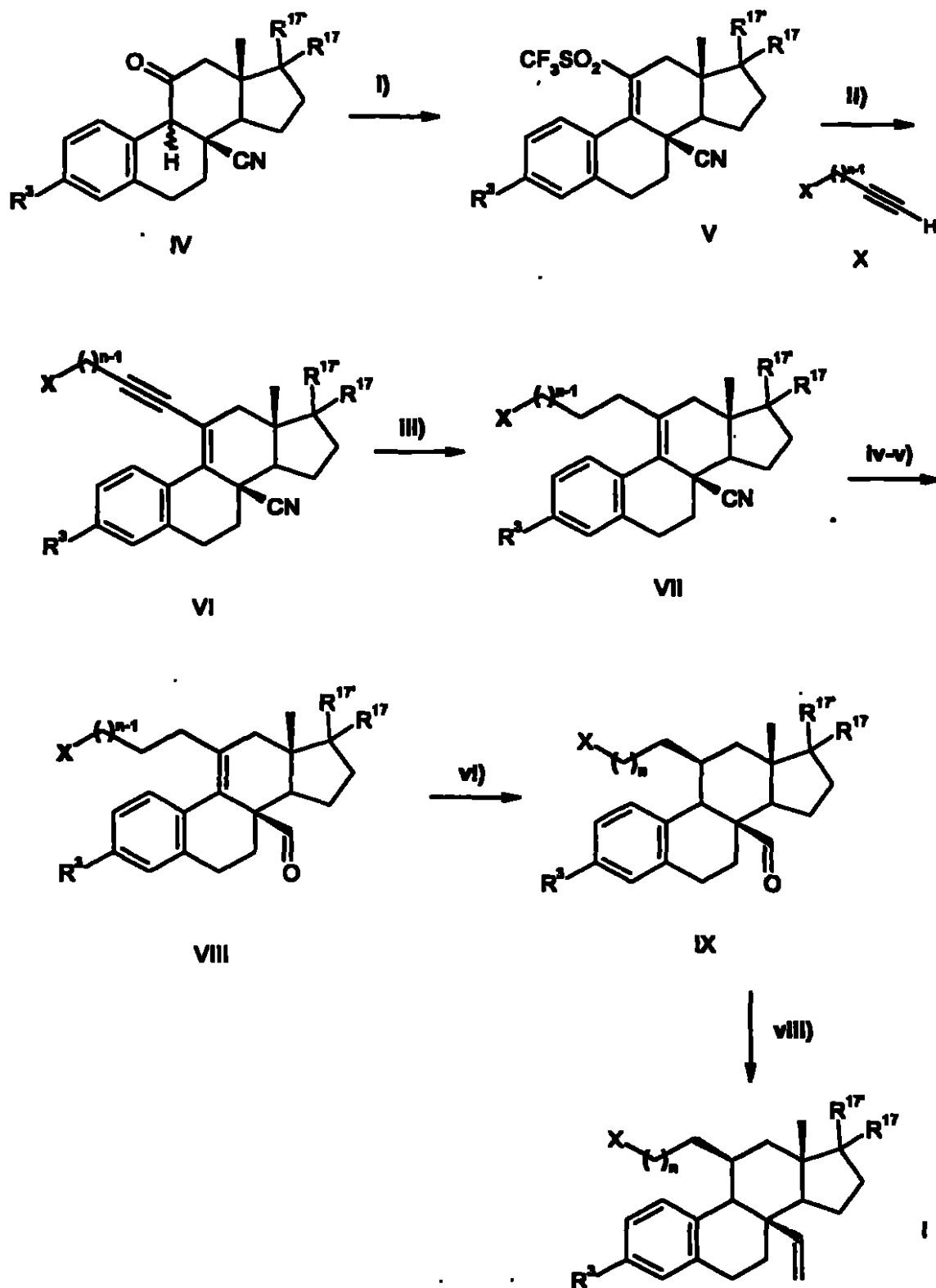


sowie Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IX



worin die Reste X, R³, R¹⁷, R¹⁷ und n die gleiche Bedeutung haben wie in der
 20 allgemeinen Formel I.

Verbindungen der allgemeinen Formeln IV bis X finden als Zwischenprodukte in dem Herstellungsverfahren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I Verwendung:



- i) Trifluormethansulfonsäureanhydrid/ Pyridin
- ii) Verbindung der allgemeinen Formel X, Palladium(II)-acetat/ Triphenylphosphin/
5 Kupfer(I)-iodid/ Piperidin/ 50°C
- iii) Palladium/Magnesiumcarbonat (10%)/ 1bar Wasserstoff/ Tetrahydrofuran/ Methanol
- iv) Diisobutylaluminiumhydrid/ Toluol/ 0°C
- v) Schutzgruppenmanipulation
- vi) a) Schutzgruppenmanipulation,
10 b) Pd/C (10%)/ 100bar Wasserstoff/ Tetrahydrofuran/ Methanol
- vii) Wittig-Olefinierung mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}$

Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind dem Fachmann nach WO 01/77139
zugänglich, die Zwischenstufe der allgemeinen Formel V ist aus PCT/EP/02/11533
15 ebenfalls bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren auch Verfahren zur Herstellung der
Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie jeweils Verfahren zur Herstellung der
einzelnen Zwischenstufen VI bis IX.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich wie in den
Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung
homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen
sich die weiteren Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

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

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können am Kohlenstoffatom 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
5 sein.
- 17-Substituenten werden, ebenfalls nach bekannten Verfahren, durch nukleophile Addition des gewünschten Substituenten oder eines reaktiven Vorläufers davon, eingeführt und gegebenenfalls weiter aufgebaut.
- 10 Die erfindungsgemäßen 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, VCH 1987, S. 773-814).
- 15 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. 1975, 15, 270-272; Steroids 1996, 61, 710 - 717).
- 20 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. WO 97/14712).
- Die regioselektive Veresterung von polyhydroxylierten Steroiden mit N-substituierten und N-unsubstituierten Sulfamoylchloriden erfolgt nach partiellem Schutz derjenigen
25 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
- 30 Hydroxylgruppe(n) wieder abgespalten werden (Steroids 1996, 61, 710 - 717).
- 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 1996, 61, 710 – 717). Als geeignete Reduktionsmittel kommen

5 Natriumborhydrid und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Frage.

Substituenten gemäß der allgemeinen Formel I können aber auch auf der Stufe der bereits in 8-Stellung substituierten Estratriene eingeführt werden. Dies kann

10 insbesondere bei Mehrfachsubstitution der gewünschten Endverbindung sinnvoll bzw. erforderlich sein.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

15 Als Ausgangsmaterial für derartige Synthesen dienen 11-Keto-estra-1,4,9,10-tetraenderivate (US 3491089, Tetrahedron Letters, 1967, 37, 3603.), welche bei der Umsetzung mit Diethylaluminiumcyanid stereoselektiv in Position 8 β substituiert werden. Die Synthese von Verbindung (1) ist beschrieben (WO 01/77139). Durch Überführung in ein Δ -9,11-Enoltriflat und anschließende Sonogashira-Kupplung gelangt man zu 8 β -substituierten

20 11-Alkyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen. Die 8 β -Cyanogruppierung läßt sich dann in den 8 β -Aldehyd überführen. Eine Funktionalisierung (z.B. durch Wittig-Reaktionen), nach erfolgter Hydrierung der C(9)-C(11)-Doppelbindung, führt zu den erfindungsgemäßen 8 β ,11 β -disubstituierten Steroiden (Schema 1).

25 Die bei dieser Sequenz zunächst erhaltenen 8 β -substituierten 11-Alkyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraene lassen sich, wie auch die 8 β -substituierten 11 β -Alkyl-estra-1,3,5(10)-triene nach dem Fachmann bekannten Methoden weiter zu vielfältigen Substitutionsmustern am Steroid umsetzen.

30 Häufig verwendete Abkürzungen:

THP = Tetrahydropyran-2-yl;

Me = Methyl;

Bn = Benzyl;

Tf = Trifluormethansulfonyl;

35 TBS = tertButyldimethylsilyl;

TMS = Trimethylsilyl;

Äquiv. = Äquivalente

Synthese von 5-Benzylloxypent-1-in

- 5 Zu einer Suspension von 17.4 g Natriumhydrid (55%) in 200 ml DMF werden bei 0°C 15 ml 4-Pent-1-ol getropft und es wird für 1 Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 30 ml Benzylbromid zugetropft und es wird für weitere 2 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird die Reaktion vorsichtig mit 1N Salzsäure neutralisiert. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether und Wasser und die
- 10 wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum destilliert und man erhält 22.7 g 5-Benzylloxypent-1-in als farbloses Öl.

15

Synthese des Aldehyds 9a (Schema 1)

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

20

- Zu einer Lösung von 20 g des Ketons 1 in 490 ml Pyridin werden bei 0°C 16 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid getropft und es wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Pyridin wird mit Toluol als Co-Solvens abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit 1N Salzsäure, Wasser,
- 25 ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/Essigester) und ergibt 18.12 g Triflat 2 als hellgelben Schaum, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

- 30 11-[5-(Benzylloxy)-pent-1-ynyl]-3-methoxy-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbonitril (3)

- Zu einer Lösung von 18.1 g Triflat 2 in 170 ml Piperidin werden nacheinander 0.75 g Palladium(II)-acetat (47%), 1.8 g Triphenylphosphin und 1.28 g Kupfer(I)-iodid gegeben
- 35 und anschließend eine Lösung von 11.66 g 5-Benzylloxypent-1-in in 50 ml Piperidin zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf 50°C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Diethylether/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N Salzsäure neutralisiert, mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 15.26 g Alkin 3 als hellbraunen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 565, prakt.: 566 (M+H)⁺].

11-[5-(Benzyloxy)-pentyl]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbonitril (4)

10 Eine Lösung von 15.26 g Alkin 3 in 300 ml Tetrahydrofuran/Methanol (3:1) wird mit 2.7 g Palladium (10% auf Magnesiumcarbonat) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es werden 15.4 g eines farblosen Schaumes 4 erhalten, der ohne weitere Reinigung in der

15 nächsten Stufe eingesetzt wird (GC-MS: m/z theor.: 569, prakt.: 569).

11-[5-(Benzyloxy)pentyl]-17 β -hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbaldehyd (5)

20 Zu einer Lösung von 15.4 g Nitril 4 in 280 ml Toluol wird bei -10°C eine Lösung aus 28 ml Diisobutylaluminiumhydrid in 83 ml Toluol zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 0°C gerührt, nacheinander mit 480 ml Toluol, 92 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 9 ml 2-Propanol versetzt und für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das

25 Filtrat eingeeengt. Der so erhaltene farblose Schaum wird in 280 ml Ethanol/Wasser (5:1) gelöst, 28.75 g p-Toluolsulfonsäure werden zugesetzt, die Reaktionslösung auf 60°C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird ein Großteil des Ethanols am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Essigester verdünnt, mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung

30 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 12.49 g Aldehyd 5 als hellbraune zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 488, prakt.: 488).

11-[5-(Benzyloxy)pentyl]-17 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbaldehyd (6)

- 5 Zu einer Lösung von 12.49 g Alkohol 5 in 160 ml N,N-Dimethylformamid werden bei 0°C nacheinander 4.46 g Imidazol und 9.66 g tertButyldimethylsilylchlorid gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur geführt. Zur Aufarbeitung wird die wässrige Phase mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung
10 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 14.36 g Silylether 6 als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 602, prakt.: 602).

- 15 **17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-11 β -(5-hydroxypentyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-8-carbaldehyd (7)**

- Eine Lösung von 14.36 g Tetraen 6 in 400 ml Tetrahydrofuran/Methanol (3:1) wird mit 2.8 g Palladium (10% auf Kohle) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (100 bar) für zwei Tage bei Raumtemperatur geführt. Diese Umsetzung wird zweimal
20 wiederholt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 8.25 g 7 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 514, prakt.: 514).

- 25 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Wittig Olefinierung von Estratrien-8-carbaldehyden**

- Eine Suspension aus Natriumhydrid (80%, 15 Äquiv.) in Dimethylsulfoxid (0.5 ml/mmol) werden für 1 Stunde auf 70°C erwärmt. Anschließend wird bei Raumtemperatur eine Lösung des entsprechenden Alkyltriphenylphosphoniumbromids (15 Äquiv.) in
30 Dimethylsulfoxid (2 ml/mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung verfärbt sich gelbgrün und wird für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur geführt.

- Eine Lösung des entsprechenden 8-Carbaldehydes in Dimethylsulfoxid (5 ml/mmol) wird bei Raumtemperatur zur Lösung des Ylids getropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 40°C geführt, auf 0°C gekühlt und mit Wasser
35 versetzt. Anschließend wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Olefine.

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -(5-hydroxypentyl)-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (8)

- 5 4 g Aldehyd 7 ergeben in der Umsetzung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid analog der allgemeinen Olefinierungsvorschrift 3.62 g Olefin 8 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 512, prakt.: 512).

10 **5-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeraldehyd (9a)**

- 15 1.24 g Pyridiniumchlorochromat werden in 9 ml Dichlormethan vorgelegt, eine Lösung von 1.5 g Alkohol 8 in 15 ml Dichlormethan zuge tropft und anschließend 940 mg Celite zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt, am Rotationsverdampfer eingeengt, anschließend in Diethylether aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Dies ergibt 1.41 g Aldehyd 9a als hellgelbe, zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 510, prakt.: 510), der ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Umsetzung verwendet wird.

20 **Synthese des Aldehyd 9b (Schema 2)**

11 β -(5-Brompentyl)-17 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (10)

- 25 Zu einer Lösung von 2.11 g Alkohol 8 in 41 ml Dichlormethan werden nacheinander 1.62 g Triphenylphosphin und 420 mg Imidazol gegeben. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und 2.05 g Tetrabrommethan werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit Wasser und
30 ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat trocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 2.3 g Bromid 10 als farblose zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 574, prakt.: 574).

6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronitril (11a)

- 5 Zu einer Lösung von 2.3 g Bromid 10 in 20 ml N,N-Dimethylformamid werden 295 mg Natriumcyanid und eine katalytische Menge Natriumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
10 eingeeengt. Dies ergibt 1.97 g Cyanid 11a als farblosen Schaum, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird (GC-MS: m/z theor.: 521, prakt.: 521).

6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronaldehyd (9b)

- 15 Zu einer Lösung von 1.16 g Cyanid 11a in 23 ml Toluol wird bei -10°C eine Lösung aus 1 ml Disobutylaluminiumhydrid in 1 ml Toluol zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei -10°C gerührt, nacheinander mit 17 ml Toluol, 6 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 0.7 ml 2-Propanol versetzt und für mehrere
20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 1.13 g Aldehyd 9b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 524, prakt.: 524).

Synthese des Bromids 13 (Schema 2)

- 25 **17 β -tert-Butyldimethylsilyloxy-11 β -(6-hydroxyhexyl)-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (12)**

- 30 Zu einer Lösung von 1.95 g Aldehyd 9b in 37 ml Tetrahydrofuran/ Methanol (1:1) werden bei 0°C 282 mg Natriumborhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit 1N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung
35 (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 1.06 g Alkohol 12 als farblose zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 526, prakt.: 526).

11 β -(6-Bromhexyl)-17 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (13)

- 5 Die Umsetzung von 930 mg Alkohol 12 erfolgt in analoger Weise zur Versuchsvorschrift für die Überführung von Alkohol 8 in Bromid 10. Auf diese Weise werden 975 mg Bromid 13 als farbloses zähes Öl erhalten (GC-MS: m/z theor.: 588, prakt.: 588).
Synthese des Aldehyd 9c (Schema 3)

10 **7-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]heptanitril (11b)**

- Die Synthese von (Cyanomethyl)trimethylphosphoniumiodid erfolgt in völliger Analogie zu der in der Literatur [*J. Org. Chem.* 2001, 66, 2518-2521] beschriebenen
15 Vorgehensweise aus Trimethylphosphin und Iodacetonitril.

- Zu einer Lösung von 1 g Alkohol 8 in 18 ml Propionitril werden 2.42 g (Cyanomethyl)trimethylphosphoniumiodid gegeben und anschließend 2.1 ml Diisopropylethylamin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 14 Stunden bei 97°C
20 geführt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 10 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure versetzt. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Essigester/ Wasser. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 480 mg Cyanid 11b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 535, prakt.: 535).

- 25 **7-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]heptanal (9c)**

- Zu einer Lösung von 480 mg Cyanid 11b in 10 ml Toluol wird bei -10°C eine Lösung
30 aus 0.4 ml Diisobutylaluminiumhydrid in 0.4 ml Toluol zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei -10°C geführt, nacheinander mit 8 ml Toluol, 3 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 0.3 ml 2-Propanol versetzt und für mehrere Stunden bei Raumtemperatur geführt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/
35 Essigester) ergibt 361 mg Aldehyd 9c als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 538, prakt.: 538).

Beispiel 1

5 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung der Aldehyde 9a-c mit (Perfluoralkyl)-trimethylsilanen und anschließende Spaltung des Trimethylsilyl ethers mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (Schemata 4-5)**

10 Zu einer Lösung der entsprechenden Carbonylverbindung (1 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (2 ml/mmol) wird eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat gegeben, die Lösung auf -20°C gekühlt und das (Perfluoralkyl)-trimethylsilan (15 Äquiv.) zutropft. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionslösung bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-
15 Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der so erhaltene Trimethylsilyl ether erweist sich bei nachfolgender säulenchromatographischer Reinigung teilweise als instabil und wird im Gemisch mit seinem korrespondierenden Alkohol umgesetzt. Dazu wird das Gemisch in Tetrahydrofuran (10ml/mmol) gelöst, bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (1.5 Äquiv.) versetzt und bis
20 zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Perfluoralkyl-substituierten Alkohole als farblose Schäume.

25

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (14a)

30 900 mg Aldehyd 9a ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 804 mg Alkohol 14a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 580, prakt.: 580) und Gemisch seiner Diastereomere.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur gleichzeitigen Spaltung von tert-Butyldimethylethyl- und Methylether mittels Bortrichlorid/ Tetrabutylammoniumiodid (Schemata 2-8)

5

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung des entsprechenden Steroids und Tetrabutylammoniumiodid (1.5 Äquiv. je zu spaltenden Ether, ein zusätzliches Äquiv. für jede basische Gruppierung) in Dichlormethan (5 ml/mmol) wird eine entsprechende Menge Bortrichlorid (1.5 Äquiv. je zu spaltenden Ether, ein zusätzliches Äquiv. für jede basische Gruppierung) getropft. Die Reaktionslösung wird langsam auf 0°C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Eiswasser versetzt und für ca. 30 Minuten nachgerührt, anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und ergibt die entsprechenden Estradiole.

20

11 β -[(R/S)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15a D1/2)

100 mg Steroid 14a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 78 mg einer leicht gelben zähen Masse die sich als 3-Methylether herausstellte. Daraufhin wird der 3-Methylether in 2.7 ml Toluol gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und 0.5 ml Diisobutylaluminiumhydrid zuge tropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 0°C gekühlt und nacheinander Ethanol (1 ml), Ethanol/ Wasser (1:1, 2 ml), halbkonz. Salzsäure (2 ml) zuge tropft. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 62 mg Estratriendiol 15a als farblose zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 452, prakt.: 452) und Gemisch seiner Diastereomere D1/D2.

Diastereomerentrennung erfolgt mittels präparativer HPLC (Chiralpak AD 250x10, n-Heptan/ 2-Propanol 9/1 v/v, 4.7 ml/min) und ergibt jeweils 16 mg der beiden Diastereomere 15a D1 ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 66^{\circ}$, Chloroform) und 15a D2 ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 33^{\circ}$, Chloroform).

Mittels Röntgenstrukturanalyse wurde dem Diastereomer 15aD1 die R-Konfiguration und Diastereomer 15aD2 die S-Konfiguration am epimeren Zentrum zugewiesen.

Beispiel 2

- 5 **17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (14b)**

500 mg Aldehyd 9b ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog
Vorschrift 1.1 292 mg Alkohol 14b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 594,
10 prakt.: 594) und Gemisch seiner Diastereomere.

**11 β -[(R/S)-7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(15b D1/2)**

- 15 90 mg Steroid 14b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 56 mg Estratriendiol
15b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 466, prakt.: 466) und Gemisch seiner
Diastereomere D1/D2. Diastereomerentrennung erfolgt mittels präparativer HPLC
(Chiralcel OD 250x51, n-Hexan/ 2-Propanol 9/1 v/v, 100 ml/min) und ergibt 9 mg
Diastereomer 15b D1 und 7 mg Diastereomer 15b D2.

20

Beispiel 3

- 25 **17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (14c)**

360 mg Aldehyd 9c ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog
Vorschrift 1.1 370 mg Alkohol 14c als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 608,
prakt.: 608) und Gemisch seiner Diastereomere.

30

**11 β -[(R/S)-8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(15c D1/2)**

- 90 mg Steroid 14c ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 78 mg Estratriendiol
35 15c als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 466, prakt.: 466) und Gemisch seiner
Diastereomere D1/2. Diastereomerentrennung erfolgt mittels präparativer HPLC
(Chiralpak AD 250x60, n-Hexan/ Ethanol 95/5 v/v, 80 ml/min) und ergibt 23 mg
Diastereomer 15c D1 und 17 mg Diastereomer 15c D2.

Beispiel 4

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Trifluormethyl-substituierten Alkohole (Schema 4)

5 Zu einer Suspension aus Dess-Martin-Periodinan (6 Äquiv.) in Dichlormethan (5 ml/mmol) wird bei Raumtemperatur eine Lösung des entsprechenden Alkohols (1 Äquiv.) in Dichlormethan (15 ml/mmol) zugetropft und bis zur vollständigen Umsetzung
10 gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und ca. 30 min nachgerührt. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet
15 und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Ketone.

6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylostra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-1,1,1-trifluorhexan-2-on (16a)

20 312 mg Alkohol 14a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 4.1 252 mg Keton 16a als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 578, prakt.: 578).

17 β -tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-trifluormethyl-5-(trimethylsilyloxy)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (17a)

25 200 mg Alkohol 16a ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 200 mg den säulenchromatographisch stabilen Trimethylsilylether 17a als hellgelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 720, prakt.: 720). Dieser wird, ohne
30 die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

11 β -[8,6,6-Trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18a)

- 5 200 mg Steroid 17a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 19 mg Estratriendiol 18a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 520, prakt.: 520) zusammen mit 46 mg des als Nebenprodukt anfallenden unumgesetzten Trimethylsilyl ethers, der mittels Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran (vgl. Vorschrift 1.1/ Trimethylsilyl etherspaltung) in Verbindung 18a (33
10 mg) überführt wird.

Beispiel 5

- 15 **7-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylostra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-1,1,1-trifluorheptan-2-on (16b)**

182 mg Alkohol 14b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 4.1 131 mg Keton 16b als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 592, prakt.: 592).

- 20 **17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-trifluormethyl-6-(trimethylsilyloxy)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (17b)**

- 131 mg Alkohol 16b ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 162 mg Trimethylsilyl ether 17b als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 734, prakt.: 734). Dieser wird, ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.
25

11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18b)

30

- 161 mg Steroid 17b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 57 mg des unumgesetzten Trimethylsilyl ethers. 37 mg des Trimethylsilyl ethers ergeben in der Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran (vgl. Vorschrift 1.1/ Trimethylsilyl etherspaltung) 20 mg Estratriendiol 18b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 534, prakt.: 534).
35

Beispiel 6

8-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-
 5 1,1,1-trifluorooctan-2-on (16c)

200 mg Alkohol 14c ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 4.1 138 mg Keton 16c als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 606, prakt.: 606).

10 17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-trifluormethyl-7-(trimethylsilyloxy)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (17c)

135 mg Alkohol 16c ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 159 mg Trimethylsilylether 17c als gelbe zähe Masse (GC-MS:
 15 m/z theor.: 748, prakt.: 748). Dieser wird, ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-
 20 3,17 β -diol (18c)

155 mg Steroid 17c ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 57 mg des unumgesetzten Trimethylsilylethers, der in der Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran (vgl. Vorschrift 1.1/ Trimethylsilyletherspaltung) 45 mg Estratriendiol 18c als farblosen Schaum (GC-MS:
 25 m/z theor.: 548, prakt.: 548).

Beispiel 7

30 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung der Aldehyde 9a-b mit Pentafluorethyllithium (Schema 5)**

Zu einer 1M Lösung von Pentafluorethyllodid (10 Äquiv. in Bezug auf Carbonylverbindung) in Tetrahydrofuran wird bei -78°C nButyllithium (1.6M in Hexan, 1 Äquiv.) zuge tropft und die Lösung bei -78°C für 1 Stunde gerührt. Anschließend wird
 35 bei dieser Temperatur eine Lösung der entsprechenden Carbonylverbindung in Tetrahydrofuran (5 ml/mmol) zuge tropft. Die Reaktionslösung wird langsam erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 200 ml Ammoniumchloridlösung versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Pentafluorethyl-substituierten Alkohole.

5

17 β -tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (19a)

55 mg Aldehyd 9a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 7.1 61 mg Alkohol 19a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 630, prakt.: 630) und Gemisch seiner Diastereomere.

11 β -[(R/S)-7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (20a D1/2)

15

60 mg Steroid 19a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 26 mg Estratriendiol 20a D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 502, prakt.: 502) und Gemisch seiner Diastereomere.

20 Beispiel 8

17 β -tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (19b)

25 45 mg Aldehyd 9b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 7.1 47 mg Alkohol 19b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 644, prakt.: 644) und Gemisch seiner Diastereomere.

11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (20b D1/2)

30

45 mg Steroid 19b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 16 mg Estratriendiol 20b D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 516, prakt.: 516) und Gemisch seiner Diastereomere.

Beispiel 9

5 **17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7,6,6-heptafluor-5-trimethylsilyloxyoctyl]-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (21a)**

60 mg Aldehyd 9a ergeben in der Umsetzung mit (Heptafluorpropyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 81 mg des stabilen Trimethylsilylethers 21a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 752, prakt.: 752) und Gemisch seiner Diastereomere. Dieser wird,
10 ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

15 **11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (22a D1/2)**

80 mg Steroid 21a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 27 mg Estratriendiol 22a D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 552, prakt.: 552) und Gemisch seiner Diastereomere.

20 **Beispiel 10**

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -[(R/S)-9,9,9,8,8,7,7-heptafluor-8-trimethylsilyloxynonyl]-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (21b)

25 70 mg Aldehyd 9b ergeben in der Umsetzung mit (Heptafluorpropyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 94 mg des stabilen Trimethylsilylethers 21b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 766, prakt.: 766) und Gemisch seiner Diastereomere. Dieser wird, ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

30 **11 β -[(R/S)-9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-8-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (22b D1/2)**

94 mg Steroid 21b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 41 mg Estratriendiol
35 **22b D1/2** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 566, prakt.: 566) und Gemisch seiner Diastereomere.

Beispiel 11**5 17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-7,7,8-trifluor-5-trimethylsilyloxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (23a)**

Die Synthese von 1,1,2-Trifluor-2-trimethylsilylethylen erfolgt in völliger Analogie zu der in der Literatur [*J. Fluorine Chem.* 2003, 121, 75-77] beschriebenen Vorgehensweise aus 1-Brom-1,2,2-trifluorethen, Zink und Trimethylsilylchlorid.

10 60 mg Aldehyd 9a ergeben in der Umsetzung mit 1,1,2-Trifluor-2-trimethylsilylethylen analog Vorschrift 1.1 77 mg des Trimethylsilyl ethers 23a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 664, prakt.: 664) und Gemisch seiner Diastereomere. Dieser wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

15 11 β -[(R/S)-7,7,8-Trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (24a D1/2)

Zu einer Lösung von 77 mg Silylether 23a in 4 ml Aceton werden bei Raumtemperatur 0.16 ml 10%ige Salzsäure gegeben. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen
20 Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Essigester/ Wasser. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird über Kieselgel (Cyclohexan/ Essigester) filtriert und erneut eingeeengt. Der erhaltene farblose
25 Schaum wird in 1 ml Toluol gelöst, bei 0°C 0.15 ml Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft und die Reaktionslösung bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf 0°C wird das Reaktionsgemisch nacheinander mit 0.5 ml Ethanol, 0.5 ml Ethanol/ Wasser (1:1) und 0.5 ml halbkonz. Salzsäure versetzt und für ca. 30 Minuten nachgerührt. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether/
30 Wasser. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 14 mg Estratriendiol 24a D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 464, prakt.: 464) und Gemisch seiner Diastereomere.

Beispiel 12

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-6,8,7-trifluor-6-trimethylsilyloxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (23b)

80 mg Aldehyd 9b ergeben in der Umsetzung mit 1,1,2,-Trifluor-2-trimethylsilylethylen analog Vorschrift 1.1 95 mg des Trimethylsilyl ethers 23b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 678, prakt.: 678) und Gemisch seiner Diastereomere. Dieser wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

11 β -[(R/S)-6,8,7-Trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (24b D1/2)

95 mg Aldehyd 23b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 11.2 22 mg des Trimethylsilyl ethers 24b D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 478, prakt.: 478) und Gemisch seiner Diastereomere.

Beispiel 13

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung eines Aldehyd bzw. Keton mit Methyllithium

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung der entsprechenden Carbonylverbindung (1 Äquv.) in Tetrahydrofuran (10 ml/mmol) wird ein Überschuss Methyllithium (5-10 Äquv., 1.6M in Diethylether) zugegeben und die Reaktionslösung bis zur vollständigen Umsetzung bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung/ Wasser/ Diethylether versetzt, die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Methyl-substituierten Alkohole als farblose Schäume.

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -[(R/S)-5-hydroxyhexyl]-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (25a)

200 mg Aldehyd 9a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 120 mg Alkohol 25a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 526, prakt.: 526) und Gemisch seiner Diastereomere.

11 β -[(R/S)-5-Hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26a D1/2)

- 5 25 mg Steroid 25a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 8 mg Estratriendiol 26a D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 398, prakt.: 398) und Gemisch seiner Diastereomere.

Beispiel 14

10

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -[(R/S)-8-hydroxyheptyl]-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (25b)

- 15 155 mg Aldehyd 9b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 100 mg Alkohol 25b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 540, prakt.: 540) und Gemisch seiner Diastereomere.

11 β -[(R/S)-6-Hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26b D1/2)

- 20 25 mg Steroid 25b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 10 mg Estratriendiol 26b D1/2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 412, prakt.: 412) und Gemisch seiner Diastereomere.

Beispiel 15

25

6-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-hexan-2-on (27a)

- 30 58 mg Pyridiniumchlorochromat und 58 mg Celite werden in 0.5 ml Dichlormethan vorgelegt, eine Lösung von 95 mg Alkohol 25a in 0.9 ml Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Celite und Kieselgel filtriert und das Filtrat eingedunstet. Dies ergibt 81 mg Keton 27a als hellgelbe, zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 524, prakt.: 524), das ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Umsetzung
- 35 verwendet wird.

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[5-methyl-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (28a)

- 5 75 mg Keton 27a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 45 mg Alkohol 28a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 540, prakt.: 540).

11 β -[5-Methyl-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (29a)

- 10 40 mg Steroid 28a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 22 mg Estratriendiol 29a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 412, prakt.: 412).

Beispiel 16

- 15 7-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-heptan-2-on (27b)

- 70 mg Alkohol 25b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 15.1 56 mg Keton 27b als gelben Schaum (GC-MS: m/z theor.: 538, prakt.: 538), das ohne weitere Reinigung
20 in der nachfolgenden Umsetzung verwendet wird.

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[6-methyl-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (28b)

- 25 53 mg Keton 27b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 30 mg Alkohol 28b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 554, prakt.: 554).

11 β -[6-Methyl-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (29b)

- 30 26 mg Steroid 28b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 9 mg Estratriendiol 29b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 426, prakt.: 426).

Beispiel 17

- 35 11 β -(5-Brompentyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30a)

1.55 g Steroid 10 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 836 mg Estratriendiol 30a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 446, prakt.: 446).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung einer Aminogruppierung (Schema 7)

- 5 Eine entsprechende Menge Bromid wird in N,N-Dimethylformamid (5 ml/mmol) gelöst, mit einem Überschuss des entsprechenden Amins versetzt und bei Raumtemperatur (gegebenenfalls bei 40°C) bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges.
- 10 Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Essigester/ Methanol-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Amine.

11 β -[5-(Methylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31a)

- 15 258 mg Bromid 30a ergeben in der Umsetzung mit Methylamin (40% in Wasser, 2 ml/mmol) analog Vorschrift 17.2 161 mg Amin 31a als farblosen Feststoff (GC-MS: m/z theor.: 397, prakt.: 397).

20 Beispiel 18

11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (32a)

- 25 30 mg Bromid 30a ergeben in der Umsetzung mit Dimethylamin (2M in Tetrahydrofuran, 10 Äquivalente) analog Vorschrift 17.2 12 mg Amin 32a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 411, prakt.: 411).

Beispiel 19

- 30 **11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (33a)**

30 mg Bromid 30a ergeben in der Umsetzung mit Pyrrolidin (10 Äquivalente) analog Vorschrift 17.2 23 mg Amin 33a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 437, prakt.: 437).

Beispiel 20**11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (34a)**

5

50 mg Bromid 30a ergeben in der Umsetzung mit Piperidin (10 Äquivalente) analog Vorschrift 17.2 41 mg Amin 34a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 451, prakt.: 451).

10 **Beispiel 21****11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (35a)**

30 mg Bromid 30a ergeben in der Umsetzung mit Morpholin (10 Äquivalente) analog
15 Vorschrift 17.2 10 mg Amin 35a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 453, prakt.: 453).

Beispiel 2220 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung einer polyfluorierten Alkylkette in die Amine 31a-b (Schema 7)**

Eine entsprechende Menge Amin wird in N,N-Dimethylformamid (5 ml/mmol) gelöst, eine Lösung des entsprechenden Tosylats (1.5 Äquivalente) in N,N-Dimethylformamid
25 (5 ml/mmol) zugetropft und 20 Äquivalente Natriumcarbonat zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 8 Stunden bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die
30 säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Chloroform/ Methanol-Gemisch als Eluenten und ergibt neben unumgesetzten Startmaterial die entsprechenden tertiären Amine.

11 β -{5-[Methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (36a)

- 5 32 mg Amin 31a ergeben in der Umsetzung mit 8,8,9,9,9-Pentafluornonyltosylat analog Vorschrift 22.1 16 mg Amin 36a als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 613, prakt.: 613).

Beispiel 23

10

11 β -{5-[(7,7,8,8,9,9,9-Heptafluorononyl)methylamino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (37a)

- 15 31 mg Amin 31a ergeben in der Umsetzung mit 7,7,8,8,9,9,9-Heptafluornonyltosylat analog Vorschrift 22.1 22 mg Amin 37a als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 649, prakt.: 649).

Beispiel 24

20 Allgemeine Vorschrift zur Acylierung der Amine 31a-b (Schema 7)

- Eine entsprechende Menge Amin wird in Ethanol (5 ml/mmol) gelöst, eine Lösung des N-Succinimidesters der entsprechenden Carbonsäure (2 Äquivalente) in Ethanol (5 ml/mmol) zugetropft und 4 Äquivalente Natriumhydrogencarbonat zugegeben.
- 25 Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Cyclohexan/ Essigester-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Amide.
- 30

11 β -{5-[Methyl(octanoyl)amino]pentyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (38a)

- 35 9 mg Amin 31a ergeben in der Umsetzung mit Octansäure-N-succinimidyldylester analog Vorschrift 24.1 10 mg Amin 38a als farblose Kristalle [LC-MS: m/z theor.: 523, prakt.: 524 (M+H)⁺].

Beispiel 25**11 β -(6-Chlorhexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30b)**

5

975 mg Steroid 13 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 424 mg 30b eines farblosen Schaumes, der neben der Chlorverbindung (GC-MS: 81%, m/z theor.: 416, prakt.: 416) die entsprechende Bromverbindung (GC-MS: 17%, m/z theor.: 460, prakt.: 460) enthält.

10

11 β -(6-(Methylamino)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31b)

155 mg Produktgemisch 30b ergeben in der Umsetzung mit Methylamin (40% in Wasser, 3 ml/mmol) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 17.2 152 mg

15 Amin 31b als farblosen Feststoff (GC-MS: m/z theor.: 411, prakt.: 411).

Beispiel 26**11 β -(6-(Dimethylamino)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (32b)**

20

33 mg Gemisch 30b ergeben in der Umsetzung mit Dimethylamin (2M in Tetrahydrofuran, 10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 17.2 30 mg Amin 32b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 425, prakt.: 425).

25 Beispiel 27**11 β -(6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (33b)**

32 mg Gemisch 30b ergeben in der Umsetzung mit Pyrrolidin (10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 17.2 33 mg Amin 33b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 451, prakt.: 451).

30

Beispiel 28**11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (34b)**

5

34 mg Gemisch 30b ergeben in der Umsetzung mit Piperidin (10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 17.2 40 mg Amin 34b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 465, prakt.: 465).

10 **Beispiel 29****11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (35b)**

15 32 mg Gemisch 30b ergeben in der Umsetzung mit Morpholin (10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 17.2 32 mg Amin 35b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 467, prakt.: 467).

Beispiel 3020 **11 β -(6-[Methyl(8,8,9,9,9-pentafluoronyl)amino]hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (36b)**

39 mg Amin 31b ergeben in der Umsetzung mit 8,8,9,9,9-Pentafluoronyltosylat analog
25 Vorschrift 22.1 22 mg Amin 36b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 627, prakt.: 627).

Beispiel 3130 **11 β -(6-[(7,7,8,8,9,9,9-Heptafluoronyl)methylamino]hexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (37b)**

39 mg Amin 31b ergeben in der Umsetzung mit 7,7,8,8,9,9,9-Heptafluoronyltosylat analog Vorschrift 22.1 21 mg Amin 37b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 663, prakt.: 663).

Beispiel 32

11 β -[6-[Methyl(octanoyl)amino]hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (38b)

5

10 mg Amin 31b ergeben in der Umsetzung mit Octansäure-N-succinimidylester analog
Vorschrift 24.1 10 mg Amin 38b als farblose Kristalle [LC-MS: m/z theor.: 537, prakt.:
538 (M+H)⁺].

10 **Beispiel 33****Allgemeine Vorschrift zur Oxidation der Aldehyde 9a-b (Schema 8)**

Eine entsprechende Menge Aldehyd wird in tertButanol (5 ml/mmol) gelöst.
15 Nacheinander werden 2-Methylbut-2-en (1 ml/mmol) sowie eine Lösung aus
Natriumchlorit (1.1 Äquiv.) und Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat (1.1 Äquiv.) in
Wasser (1 ml/mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum
vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine
Phasentrennung zwischen Diethylether/ Wasser, die wässrige Phase wird mit 5%
20 Salzsäure auf pH~ 2 eingestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und mehrmals mit
Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges.
Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die
säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Cyclohexan/
Essigester-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Carbonsäuren.

25

**5-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -
yl]valeriansäure (39a)**

195 mg Aldehyd 9a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 33.1 136 mg
30 Carbonsäure 39a als farblose Kristalle [LC-MS: m/z theor.: 526, prakt.: 527 (M+H)⁺].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung der Carbonsäuren 39a-b in die Amide 40a-b (Schema 8)

- 5 Eine entsprechende Menge Carbonsäure wird in Dichlormethan (10 ml/mmol) gelöst und auf -10°C gekühlt. Nacheinander werden N-Methylmorpholin (4 Äquiv.), Isobutylchloroformiat (4 Äquiv.) und nach weiteren 30 Minuten nButylmethylamin (6 Äquiv.) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung
10 zwischen Dichlormethan/ ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Cyclohexan/ Essigester-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Amide.

15

N-nButyl-N-methyl-5-[17 β -(tert.-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeramid (40a)

- 130 mg Carbonsäure 39a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 33.2 81 mg
20 Amid 40a als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 595, prakt.: 596 (M+H) $^{+}$].

N-nButyl-N-methyl-5-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeramid (41a)

- 25 80 mg Amid 40a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 31 mg Estratriendiol 41a als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 467, prakt.: 468 (M+H) $^{+}$].

Beispiel 34

- 30 **6-[17 β -(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronsäure (39b)**

150 mg Aldehyd 9b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 33.1 108 mg Carbonsäure 39b als farblose Kristalle [LC-MS: m/z theor.: 540, prakt.: 541 (M+H) $^{+}$].

N-nButyl-N-methyl-6-[17 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronamid (40b)

- 5 105 mg Carbonsäure 39b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 33.2 63 mg Amid 40b als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 609, prakt.: 610 (M+H)⁺].

N-nButyl-N-methyl-6-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronamid (41b)

10

60 mg Amid 40b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 28 mg Estratriendiol 41b als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 481, prakt.: 482 (M+H)⁺].

Beispiel 35

15

11 β -(5-Thiocyanatopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (42) (Schema 7)

- 20 Zu einer Lösung von 13 mg Bromid 30a in 0.3 ml N,N-Dimethylformamid werden nacheinander 8.4 mg Kaliumrhodankid und 32 mg Tetrabutylammoniumiodid gegeben und die Reaktionslösung anschließend bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung mittels Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester)
- 25 gereinigt und ergibt 9 mg Rhodankid 42 als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 425, prakt.: 426 (M+H)⁺].

Beispiel 36

- 30 **6-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronitril (43a) (Schema 2)**

16 mg Steroid 11a ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 7 mg Estratriendiol 43a als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 393, prakt.: 393).

Beispiel 37

7-[3, 17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl] heptanitril (43b)

5

22 mg Steroid 11b ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 12 mg Estratriendiol 43b als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 407, prakt.: 407).

Beispiel 38

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oppenauer-Oxidation der 17 β -Hydroxygruppe

Zu einer Lösung des entsprechenden Alkohols (1 Äquiv.) in Toluol (20 ml/mmol) werden
nacheinander Cyclohexanon (50 Äquiv.) und Aluminiumisopropylat (10 Äquiv.)
gegeben. Die Reaktionslösung wird anschließend bis zur vollständigen Umsetzung
unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur
mit 1N Salzsäure angesäuert und die Phasen mittels Diethylether/ Wasser getrennt. Die
organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet, der Diethylether und das Toluol am
Vakuumrotationsverdampfer entfernt und die restliche Lösungsmittelmenge mit Wasser
azeotrop abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch
(Cyclohexan/ Essigester) gereinigt und man erhält die entsprechenden 17-Ketone.

**3-Hydroxy-11 β -[(R)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-
on (44a D1)**

25

50 mg Alkohol 15a D1 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 38.1 40 mg Keton 44a D1 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 450, prakt.: 450).

**17 α -Methyl-11 β -[(R)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol (45a D1)**

30

39 mg Keton 44a D1 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 30 mg Alkohol 45a D1 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 466, prakt.: 466).

Beispiel 39

5 **3-Hydroxy-11 β -(S)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (44a D2)**

50 mg Alkohol 15a D2 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 38.1 42 mg Keton 44a D2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 450, prakt.: 450).

10 **17 α -Methyl-11 β -(S)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45a D2)**

28 mg Keton 44a D2 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 19 mg Alkohol 45a D2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 466, prakt.: 466).

15 **Beispiel 40**

20 **3-Hydroxy-11 β -(7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (44b D1)**

35 mg Alkohol 15b D1 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 38.1 27 mg Keton 44b D1 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 464, prakt.: 464).

25 **17 α -Methyl-11 β -(7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45b D1)**

25 mg Keton 44b D1 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 20 mg Alkohol 45b D1 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 480, prakt.: 480).

30 **Beispiel 41**

3-Hydroxy-11 β -(7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (44b D2)

35 35 mg Alkohol 15b D2 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 38.1 25 mg Keton 44b D2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 464, prakt.: 464).

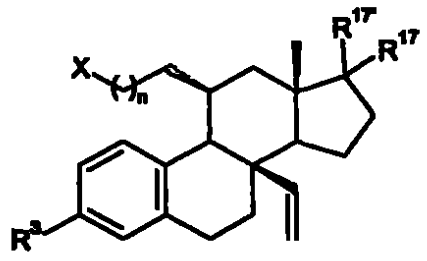
40 **17 α -Methyl-11 β -(7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45b D2)**

23 mg Keton 44b D2 ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 13.1 18 mg Alkohol 45b D2 als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 480, prakt.: 480).

Patentansprüche

5

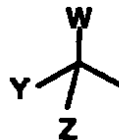
1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



10 worin

R^3 eine Gruppe $R^{18}-O-$, $R^{20}SO_2-O-$, $-O-C(O)R^{21}$;
 n 3, 4, 5

15 X eine Gruppe der Formel II



worin

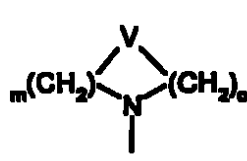
20 Z und W unabhängig voneinander R^{18} ,
 oder

Z und W zusammen ein Sauerstoffatom,

 Y $-OR^{18}$, $-CN$, $-SCN$, ein Halogenatom, R^{20} , $R^{20}SO_2-O-$;
 oder

25 Y R^{18} oder R^{20} , wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen;

R^{17} und R^{17} gemeinsam ein Sauerstoffatom, eine Gruppe $=CR^{23}R^{24}$,

- worin
 R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogen;
- 5 oder
 R^{17} Wasserstoff, $-OR^{18}$ oder Halogen;
 R^{17} R^{18} , $-OR^{18}$, Halogen, $R^{20}SO_2-O-$, $-C(O)R^{21}$ oder
 $-O-C(O)R^{21}$;
- 10 R^{18} ein Wasserstoffatom,
einen Rest der Formel $C_pF_qH_r$ mit $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$; $q > 1$ und
 $q+r = 2p+1$;
eine unverzweigte C_1-C_8 -Alkylgruppe oder verzweigte C_3-C_8 -
Alkylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Phenyl-Rest substituierte
15 C_3-C_8 -Cycloalkylgruppe, eine $(C_3-C_8$ -Cycloalkyl)- C_1-C_4 -alkylengruppe,
eine verzweigte oder unverzweigte C_2-C_8 -Alkenylgruppe, eine C_2-C_8 -
Alkynylgruppe; oder eine unsubstituierte oder substituierte Aryl-,
Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Aryl- C_1-C_4 -alkylen-, Heteroaryl- C_1-C_4 -alkylen
Gruppe;
- 20 R^{20} eine $R^{21}R^{22}N$ -Gruppe; eine Gruppe $-C(NOR^{18})H$, oder eine Gruppe der
allgemeinen Formel III
- 

III
- 25 worin
 V $-CH_2-$, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom, oder $=N-R^{25}$;
 m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;
 o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,
wobei deren Summe
- 30 $m + o$ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ist;

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander R^{19} ;
 R^{23} R^{19} , $R^{20}SO_2$ oder eine Acylgruppe $-C(O)R^{21}$

- 5 darstellen.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass $Y = -OH$, $-CN$, $-SCN$, ein Halogen, oder R^{20} bedeutet.
- 10 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass $Y = R^{20}$, wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen.
- 15 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass
 $Y = -OH$, $-CN$, $-SCN$, ein Halogenatom, oder R^{20} ;
und
 R^{17} und $R^{17'}$ gemeinsam ein Sauerstoffatom,
20 oder
 R^{17} Wasserstoff, $-OH$;
 $R^{17'}$ Wasserstoff, $-OH$, C_1-C_4 -Alkylgruppe, C_2-C_5 -Alkenylgruppe,
eine C_2-C_5 -Alkynylgruppe, oder eine Trifluormethylgruppe
darstellen.
- 25 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass
 $Y = R^{20}$, wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen,
und
30 R^{17} und $R^{17'}$ gemeinsam ein Sauerstoffatom,
oder
 R^{17} Wasserstoff, $-OH$;
 $R^{17'}$ Wasserstoff, $-OH$, C_1-C_4 -Alkylgruppe, C_2-C_5 -Alkenylgruppe,
eine C_2-C_5 -Alkynylgruppe, oder eine Trifluormethylgruppe
35 darstellen.

B. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

- 11 β -[(R) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
5 (Diastereomer 1),
11 β -[(S) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
10 11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
(Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
15 (Diastereomer 2),
11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
20 11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
25 (Diastereomer 2),
11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
30 11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

- 11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
5 (Diastereomer 2),
11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2)
10 11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -(5-Bromopentyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
15 11 β -[5-(Methylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
20 11 β -[5-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoromonyl)amino]pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -[5-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoromonyl)methylamino]pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -[5-[Methyl(octanoyl)amino]pentyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
25 11 β -(6-Chlorohexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(Methylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
30 11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoromonyl)amino]hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -[6-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoromonyl)methylamino]hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

- 11 β -[6-[Methyl(octanoyl)amino]hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-Bromheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7-(Methylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 5 11 β -[7-(Pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7-(1-Piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-Morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 10 11 β -[7-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronyl)methylamino]heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 11 β -[7-[Methyl(octanoyl)amino]heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
N-*n*Butyl-*N*-methyl-5-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeramid,
N-*n*Butyl-*N*-methyl-6-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronamid,
 15 *N*-*n*Butyl-*N*-methyl-7-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]oenanthamid,
 11 β -(5-Thiocyanatopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(6-Thiocyanatohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-Thiocyanatoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 6-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronitril,
 20 7-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]oenanthnitril,
 17 β -Hydroxy-11 β -[(*R*) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl -
 sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[(*S*) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 2),
 25 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 1),
 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
 sulfamat (Diastereomer 2),

- 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
5 17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
10 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
15 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
20 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
25 17 β -Hydroxy-11 β -[5-(pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[5-(1-piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[5-morpholinopentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[6-(pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
30 17 β -Hydroxy-11 β -[6-(1-piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[6-morpholinohexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[7-(pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[7-(1-piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

- 17 β -Hydroxy-11 β -(7-morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
- 11 β -[7,7,8-Trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 5 (Diastereomer 1),
 11 β -[7,7,8-Trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 11 β -[8,8,7-Trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),
 10 11 β -[8,8,7-Trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 11 β -[9,9,8-Trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),
 11 β -[9,9,8-Trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 15 (Diastereomer 2),
 11 β -[5-Hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 1),
 11 β -[5-Hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 2),
 11 β -[6-Hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 1),
 11 β -[6-Hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 2),
 20 11 β -[7-Hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 1),
 11 β -[7-Hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Diastereomer 2),
 11 β -[5-Methyl-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[6-Methyl-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7-Methyl-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 25 17 α -Methyl-11 β -[(R) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol (Diastereomer 1),
 17 α -Methyl-11 β -[(S) 6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol (Diastereomer 2),
 17 α -Methyl-11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 30 (Diastereomer 1),
 17 α -Methyl-11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 2),
 17 α -Methyl-11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (Diastereomer 1),

- 17 α -Methyl-11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2).
- 5 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
10 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
15 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,6-trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,6-trifluor-5-hydroxyhept-6-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
20 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,7-trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,7-trifluor-6-hydroxyoct-7-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,8-trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
25 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,8-trifluor-7-hydroxynon-8-enyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[(R) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
30 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[(S) 6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
35

17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),

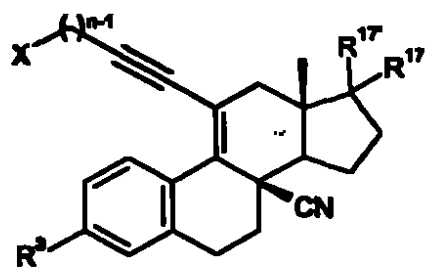
17 β -Hydroxy-17 α -methyl-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2).

7. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der vorherigen Ansprüche sowie einen pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoff.
8. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der vorherigen Ansprüche, die neben mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mindestens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der GnRH-Antagonisten, Progesteronrezeptorantagonisten, Mesoprogestinen, Gestagenen oder gewebe selektiven Gestagenen enthalten.
9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels.
10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 9 zur Kontrazeption bei der Frau.
11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 9 zur Kontrazeption beim Mann.
12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 9 zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.
13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung von Ovarialcarcinomen.
14. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung von Granulosazellitumoren.

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 14 dadurch gekennzeichnet, dass die Funktion anderer östrogensensitiver Organe wie Uterus, Leber nicht beeinträchtigt wird.

5

16. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VI

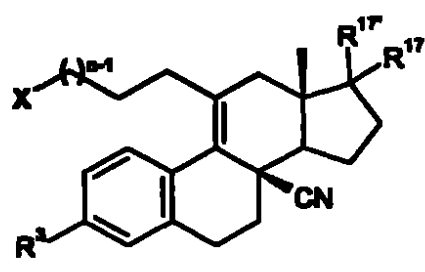


VI,

- 10 worin die Reste X , R^3 , R^{17} , R^{17} und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

17. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VII

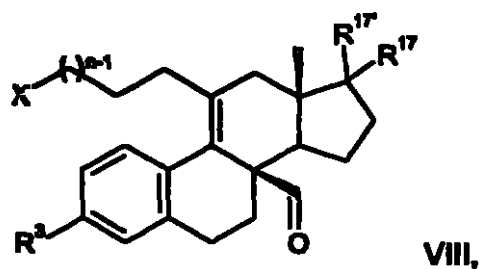
15



VII,

- worin die Reste X , R^3 , R^{17} , R^{17} und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

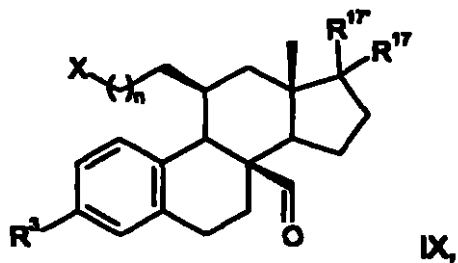
18. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VIII



5

worin die Reste X, R², R¹⁷, R¹⁷ und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

19. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IX



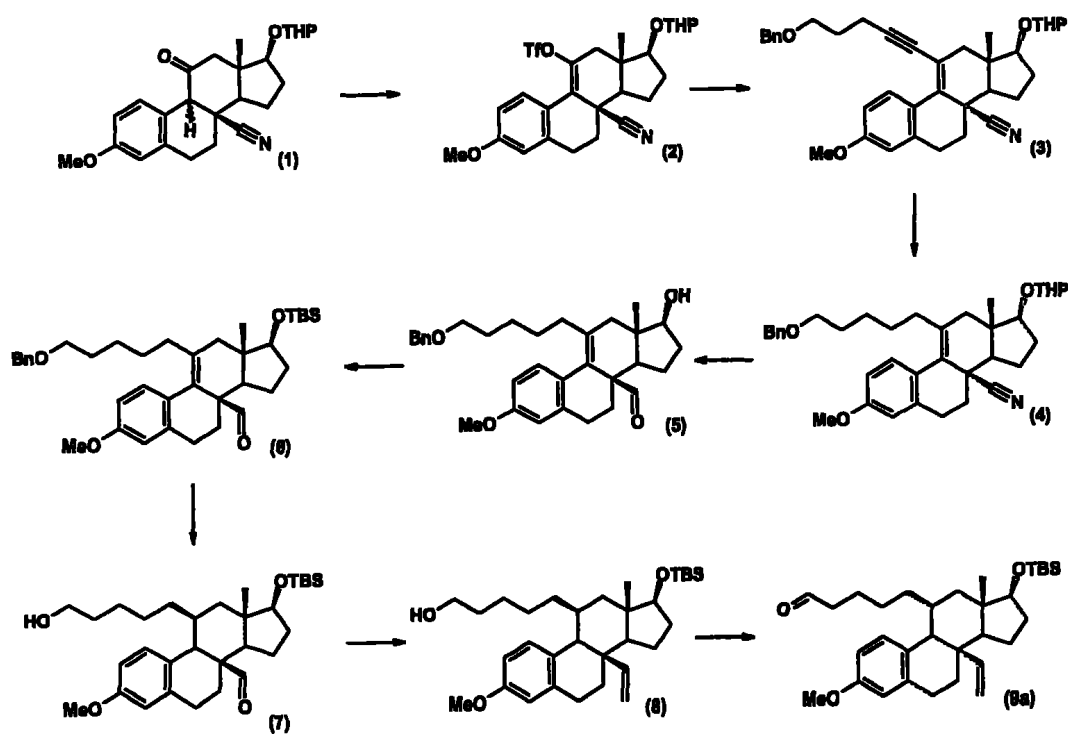
10

worin die Reste X, R², R¹⁷, R¹⁷ und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

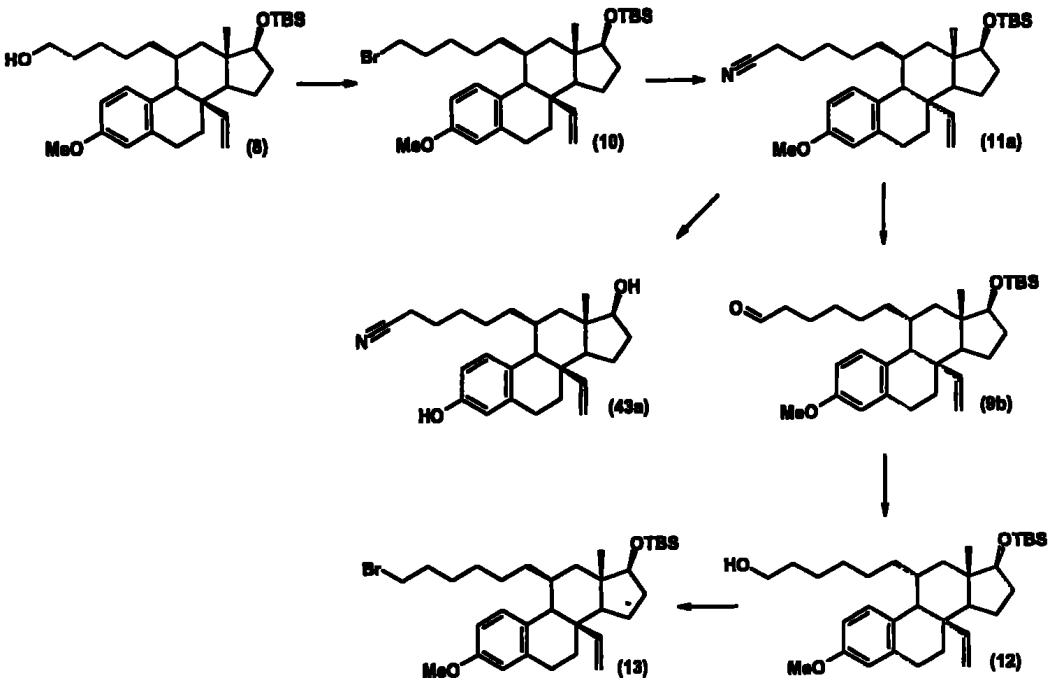
15

Syntheseschemata

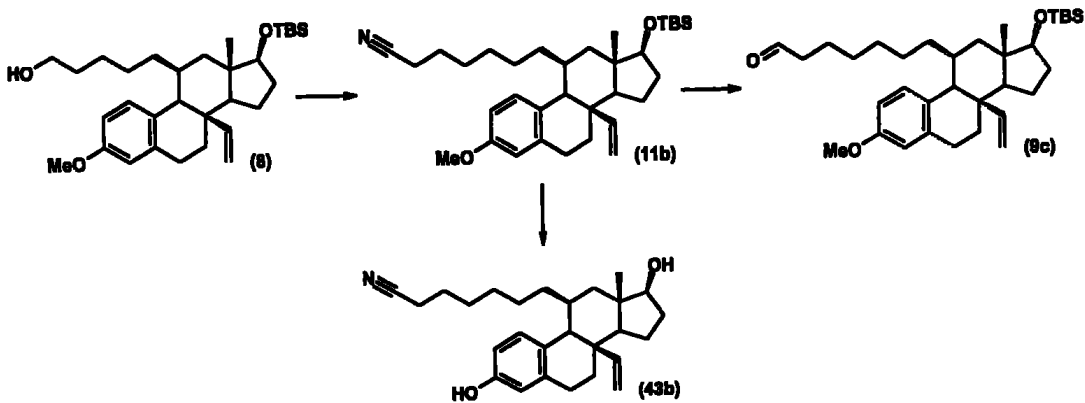
Schema 1



Schema 2



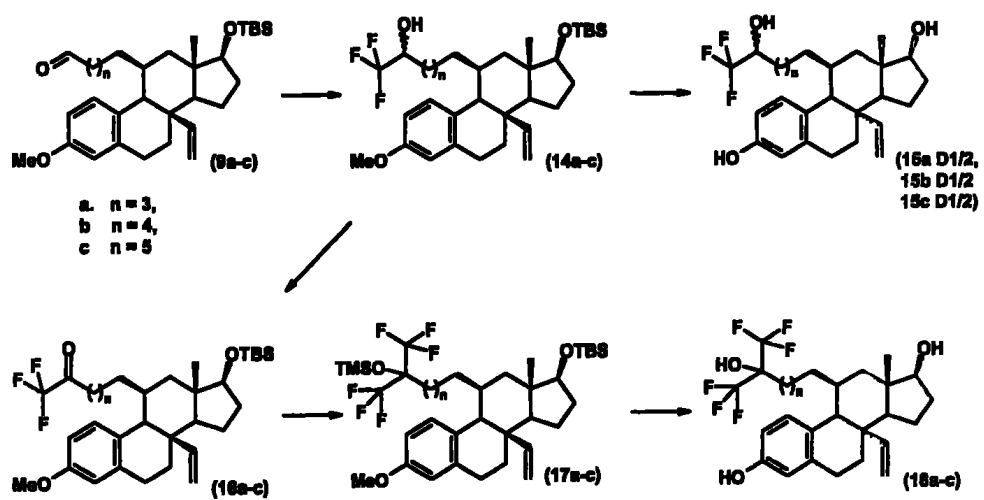
Schema 3



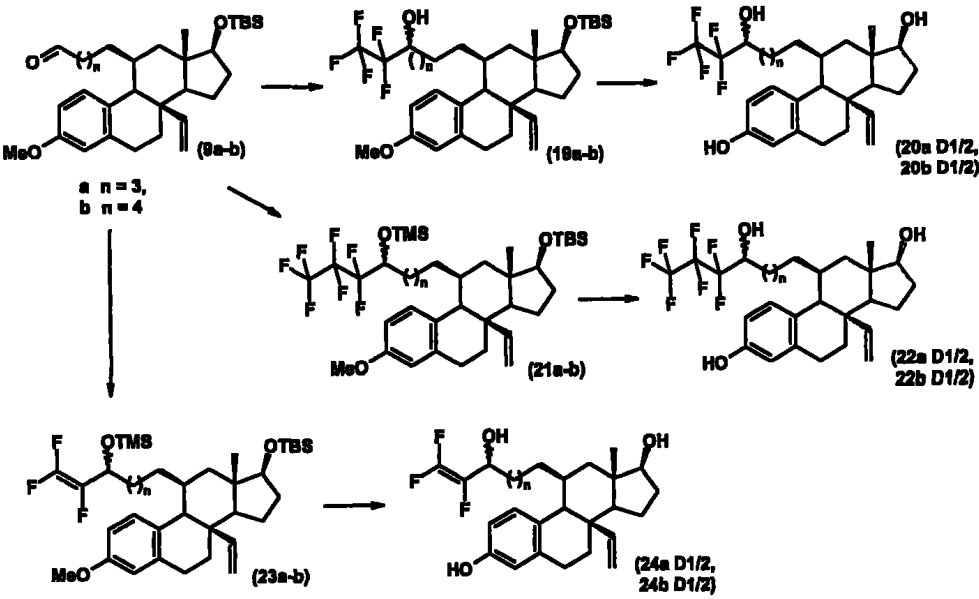
51

51

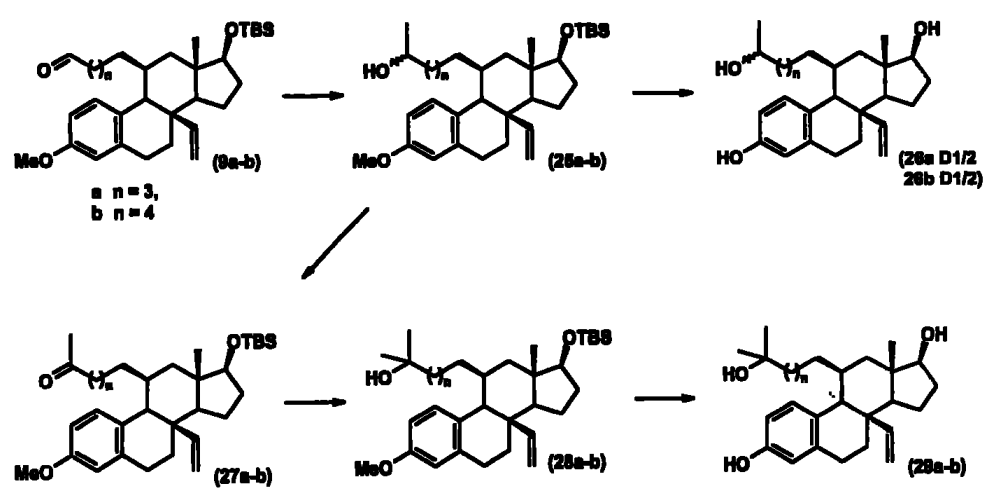
Schema 4



Schema 5



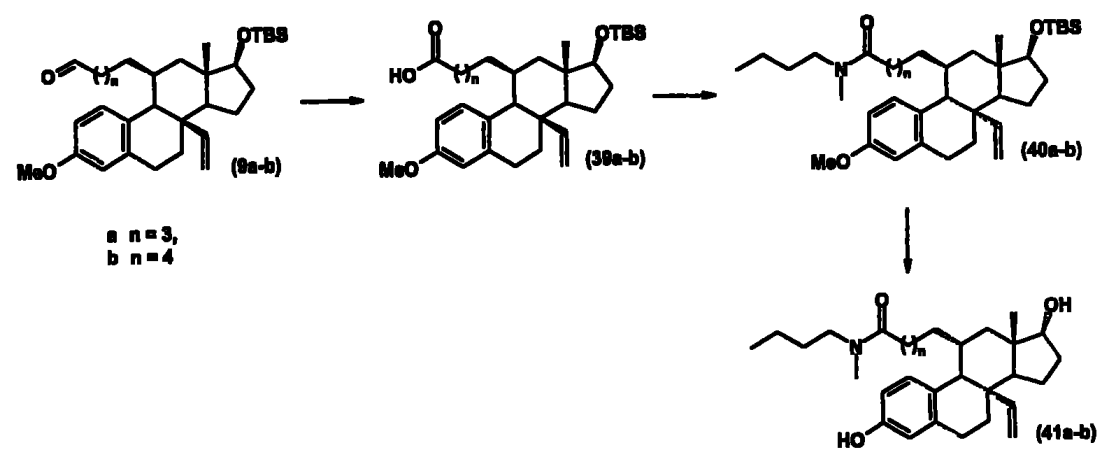
Schema 6



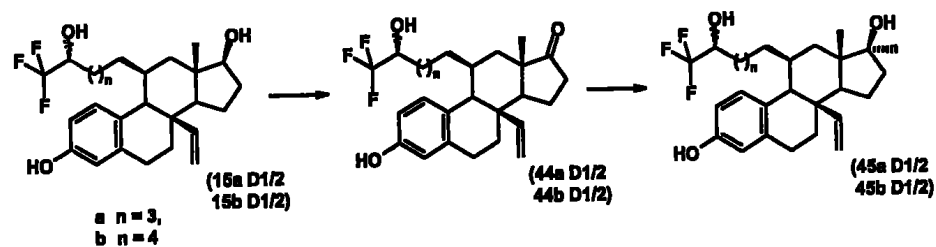
54

54

Schema 8



Schema 9



- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 4 de noviembre de 2004**
(04.11.2004)
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2004/094451 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: C07J 75/00**
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2004/004086**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 16 de abril de 2004 (16.04.2004)**
 (25) **Idioma de la presentación: alemán**
 (26) **Idioma de la publicación: alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad:**
 10318896.7 22 de abril de 2003 (22.04.2003) DE
 (71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müller-**
strasse 178, 13353 Berlin (DE).
 (72) **Inventor: BRÄUER, Nico; Schroeterstrasse 13, 07745 Jena (DE). PE-**
TERS, Olaf; Am Birstiel 22, 07745 Jena (DE). HILLISCH, Alexander;
Herderstrasse 28, 07743 Jena (DE). BOHLMANN, Rolf; Kühler Weg 8a,
14055 Berlin, (DE). RICHTER, Margit; Magdeltieg 177b, 07745 Jena
(DE). MUHN, Hans, Peter; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE).
 (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario,**
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (84) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-**
ra cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

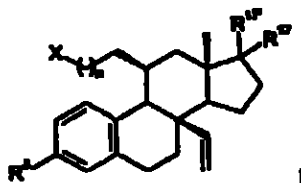
Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y a ser publicada nuevamente luego de recibido el informe.

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

(54) **Título:** Alquil-estra-1,3,5(10)-trienos 8 β -vinil-11 β -(ω -sustituidos)

(57) **Resumen:** La presente invención se refiere a alquil-estra-1,3,5(10)-trienos 8 β -vinil-11 β -(ω -sustituidos) de la fórmula general I



con actividad antagonista de ER β , a procedimientos para su preparación, a sus productos intermediarios, a preparados farmacéuticos que contienen los compuestos según la invención, así como a su uso para preparar medicamentos.

Los nuevos compuestos pueden aplicarse para la anticoncepción en el hombre y en la mujer, sin que afecten otros órganos sensibles a los estrógenos, tales como el útero o el hígado.

También son apropiados para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas o malignas del ovario como carcinomas de ovario y tumores de células granulosas.

Alquil-estra-1,3,5(10)-trienos 8 β -vinil-11 β -(ω -sustituidos)

La presente invención se refiere a alquil-estra-1,3,5(10)-trienos 8 β -vinil-11 β -(ω -sustituidos) con actividad antagonista de ER β , a procedimientos para su preparación, a sus productos intermediarios, a preparados farmacéuticos que contienen los compuestos según la invención, así como a su uso para la preparación de medicamentos.

En los compuestos según la invención se trata de aquellos estrógenos esteroides selectivos de tejidos que *in vitro* presentan una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata, y que *in vivo* desarrollan un efecto anticonceptivo por su efecto preferencial en el ovario y que se distinguen por un perfil físico-químico mejorado.

Los métodos anticonceptivos con compuestos químicos se encuentran muy difundidos en mujeres que no desean quedar embarazadas. En la actualidad se dispone de los siguientes métodos químicos de anticoncepción femenina:

- 1) evitar la ovulación inhibiendo la liberación de gonadotropina y así la ovulación (el principio endocrino);
- 2) evitar el ascenso de espermatozoides a través del tracto reproductivo femenino hasta la trompa, en donde se produce la fecundación;
- 3) impedir el implante o la anidación de un embrión fecun-

dado en el útero;

- 4) espermicidas;
- 5) medios que generan el aborto.

Los anticonceptivos orales, que se componen de las más diversas combinaciones de un estrógeno con un gestágeno, son los medios anticonceptivos más usados por la mujer. Ellos actúan según el principio endocrino. Aunque los medios anticonceptivos de este tipo son muy efectivos, pueden producirse efectos colaterales no deseados como, por ejemplo, hemorragias irregulares, náuseas, vómitos, depresiones, aumento de peso o cefaleas. Ocasionalmente también se observan afecciones más graves, como ser tromboembolias, ataque apopléjico, adenomas hepáticos, patologías vesiculares o hipertensión arterial. Estos efectos colaterales no deseados de los anticonceptivos orales usados en la actualidad ponen de manifiesto la necesidad médica de disponer de un nuevo método anticonceptivo sin efectos colaterales.

Un método anticonceptivo ideal es un método que ataca directamente en el folículo del ovario, sin afectar el eje endocrino hipotálamo-hipófisis-ovario. Esto podría lograrse mediante un compuesto químico que perjudique la foliculogénesis, por ejemplo, destruyendo la interacción paracrina entre el óvulo y las células granulosas, procurando así que

- a) el programa folicular no pueda desarrollarse de forma adecuada, de modo que madura un óvulo incompetente que

ovula, pero no puede ser fecundado, o

- b) el programa folicular no puede desarrollarse de forma adecuada, de modo que madura un óvulo incompetente que ovula y es fecundado, pero que impide el desarrollo del preimplante, o
- c) la foliculogénesis sólo es posible de modo limitado y no se produce ovulación.

El crecimiento folicular es el desarrollo de un folículo ovárico desde el estadio primordial hasta la formación del folículo antral grande maduro para la ovulación. Sólo un folículo antral de estructura óptima presenta el potencial para que se produzca la ovulación de un óvulo maduro. Las pacientes con infertilidad ovárica, por ejemplo pacientes con PCOS (= síndrome de ovario poliquístico), presentan trastornos en su foliculogénesis asociados con trastornos hormonales y ovulatorios, así como óvulos con maduración insuficiente (Franks et al., Mol. Cell. Endocrinol. 2000, 163, 49-52).

Cada vez existen mayores indicios de que los estadios tempranos de la foliculogénesis, es decir, las fases del desarrollo desde el folículo primordial hasta el folículo antral temprano, son independientes de la gonadotropina, pero hasta ahora no se aclaró totalmente cuáles de los factores autocrinos o paracrinos identificados (Elvin et al., Mol. Cell. Endocrinol. 1999, 13, 1035-1048; McNatty et al., J.

Reprod. Fétil. Suppl. 1999, 54, 3-16) son los más importantes en la foliculogénesis temprana. En cambio, las gonadotropinas como, por ejemplo, la hormona estimulante del folículo (FSH), están involucradas principalmente en las fases tardías de la foliculogénesis, es decir del desarrollo del folículo antral primario hasta el folículo ovulatorio grande. Pero también se discute sobre moduladores adicionales de la foliculogénesis en la fase tardía de la misma (Elvin et al. Mol. Cell. Endocrinol. 1999, 13. 1035-1048).

Hace poco tiempo se descubrió el receptor de estrógenos β (ER β) como segundo subtipo del receptor de estrógenos (Kuiper et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93. 5925-5930; Mosselman, Dijkema, FEBS Letters 1996, 392, 49-53; Tremblay et al., Molecular Endocrinology 1997, 11, 353-365). El modelo de expresión de ER β se diferencia de aquél de ER α (Kuiper et al., Endocrinology 1996, 138, 863-870). Aunque se pudo comprobar una expresión de ER α en casi todos los órganos estudiados, la máxima expresión de ER β se encontró en hembras en el ovario y en machos, en la próstata (Couse et al., Endocrinology 1997, 138, 4613-4621). En el ovario se observó una clara expresión de ER β en folículos en prácticamente todos los estadios de desarrollo. Mientras que en los folículos sólo se expresa ER α en las células foliculares externas (células de la teca), en las células granulosas productoras de estradiol existe una fuerte expresión de ER β . Debido a la

diferente distribución celular de ER α y ER β en el folículo ovárico, es previsible que la interacción de un ligando con ER α o ER β genere diferentes respuestas celulares. Recientemente se confirmó que ER α y ER β son funcionalmente diferentes, mediante la exitosa producción de ER α y ER β en ratones knock-out (Couse et al., Endocrine Reviews 1999, 20, 358-417). Por lo tanto, ER α interviene de modo decisivo en la función del útero, de la glándula mamaria, del control del eje endocrino-sexual, mientras que ER β está involucrado preponderantemente en los procesos de la fisiología ovárica, especialmente en la foliculogénesis y la ovulación.

Otro sistema de órganos con elevada expresión de ER β es el testículo (Mosselmann et al., FEBS Lett. 1996, 392, 49-53), incluyendo los espermatozoides (Shugrue et al., Steroids 1998, 63, 498-504). La funcionalidad de ER β en el animal macho resulta de los estudios en ratones knock-out ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): los ratones ERKO machos (R. A. Hess et al., Nature 1997, 390, 509-512) presentan claros trastornos de la fertilidad. De ese modo, se comprueba la importante función de los estrógenos en el marco de la conservación de la función testicular respecto de la fertilidad.

ER α y ER β tienen secuencias de aminoácidos significativamente diferentes en su dominio de unión de ligandos y de transactivación. A causa de ello es probable que

- 1) los subtipos ER con diferente afinidad se unen con sus ligandos y
- 2) los ligandos pueden desarrollar potenciales agonistas y/o antagonistas diferentes a través de ambos subtipos de receptores.

Las solicitudes de patentes WO 00/47603, WO 00/63228, WO 01/32680, WO 01/77138, US 60/207.370, así como las publicaciones (Sun et al., Endocrinology 1999, 140, 800-804; Stauffer et al., J. Comb. Chem 2000, 2, 318-329) demuestran que se hallan ligandos esteroides y no esteroides con elevada afinidad con ER α y ER β . Algunos compuestos eran agonistas / antagonistas considerablemente más fuertes en ER α , mientras que otros compuestos fueron agonistas / antagonistas más fuertes en ER β .

En el documento WO 00/31112 se describen nuevos compuestos esteroides basados en los cuerpos básicos del estradiol insustituido en la posición 8, que llevan en la posición 11 β un radical hidrocarbonado que contiene una cadena lineal individual con una longitud de 5 a 9 átomos de carbono. Estos compuestos tienen un perfil de acción agonista de ER α / antagonista de ER β . Debido a este perfil mixto de receptores de estrógeno, estos compuestos son adecuados como estrógenos mejorados para el tratamiento de trastornos que se deban a estrógenos y para la anticoncepción juntamente con un gestágeno.

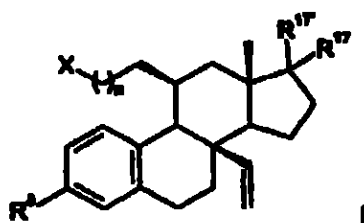
En el documento WO 02/068548 se muestran por primera vez resultados *in vivo*, de los que se desprende que los agonistas selectivos de ER β producen una mejor folículo-logénesis, mientras que los antagonistas selectivos de ER β reducen la fertilidad, es decir el índice de ovulación.

El documento WO 01/77138 revela estra-1,3,5(10)-trienos 11 β -n-hexil-8 β -sustituídos con efecto antagonista de ER β . Pero la sustitución de 11 β -n-alquilo produce una nueva reducción de la polaridad y así también una menor solubilidad en agua de dichos compuestos.

Es objeto de la presente invención poner a disposición compuestos con mejoradas propiedades físicoquímicas, que presenten *in vitro* una disociación respecto de la unión con preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata y de útero de rata y desarrollan *in vitro* un efecto anti-conceptivo debido a su efecto preferencial en el ovario, sin afectar otros órganos sensibles a los estrógenos como, por ejemplo, el útero o el hígado. Además, estos compuestos deben usarse para la anticoncepción en el hombre, así como para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas y malignas del ovario.

Este objeto se cumple según la invención al poner a disposición compuestos de la fórmula general I.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I

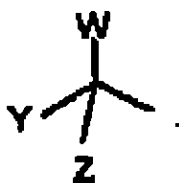


en donde significan

R^3 un grupo $R^{19}-O-$, $R^{20}SO_2-O-$, $-O-C(O)R^{21}$;

n 3, 4, 5;

X un grupo de la fórmula II



II

en donde significan

Z y W de modo independiente entre sí, R^{19} ,

o

Z y W juntos un átomo de oxígeno,

Y $-OR^{19}$, $-CN$, $-SCN$, un átomo de halógeno, R^{20} , $R^{20}SO_2-O-$;

o

Y R^{19} o R^{20} , cuando Z y W representan juntos un átomo de oxígeno;

R^{17} y $R^{17'}$ juntos un átomo de oxígeno, un grupo $=CR^{23}R^{24}$,

en donde significan

R^{23} y R^{24} de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un halógeno,

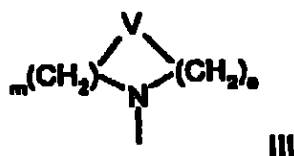
o

R^{17} hidrógeno, $-OR^{19}$ o halógeno;

$R^{17'}$ R^{19} , $-OR^{19}$, halógeno, $R^{20}SO_2-O-$, $-C(O)R^{21}$ u $-O-C(O)R^{21}$;

R^{19} un átomo de hidrógeno,
un radical de la fórmula $C_pF_qH_r$ con $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$; $q > 1$ y $q+r = 2p+1$;
un grupo alquilo C_1-C_6 no ramificado o un grupo alquilo C_3-C_6 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con un radical fenilo, un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-alquilenos C_1-C_4 , un grupo alquenilo C_2-C_5 ramificado o no ramificado, un grupo alquinilo C_2-C_5 o un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquilenos C_1-C_4 , heteroaril-alquilenos C_1-C_4 insustituido o sustituido;

R^{20} un grupo $R^{21}R^{22}N$: un grupo $-C(NOR^{19})H$ o un grupo de la fórmula general III



en donde significan

V $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o $=N-$

R^{25} ;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en donde su suma significa

m + o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12;

R^{21} y R^{22} de modo independiente entre sí, R^{19} ;

R^{25} R^{19} , $R^{20}SO_2-$ o un grupo acilo $-C(O)R^{21}$.

La presente invención comprende asimismo las sales de tolerancia farmacéutica de los compuestos de la fórmula general I según la invención.

En el caso de los grupos alquilo C_1-C_6 no ramificados se puede tratar, por ejemplo, de un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo; en el caso de los grupos alquilo C_3-C_6 ramificados se puede tratar de un grupo iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, iso-pentilo, neo-pentilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo.

En el caso de los grupos cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituidos con un radical fenilo se puede tratar, en general, de un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilciclopropilo, fenilciclobutilo, fenilciclopentilo, fenilciclohexilo.

En el caso de los grupos (cicloalquil C_3-C_6)-alquilenos C_1-C_4 se puede tratar, por ejemplo, de un ciclopropilmetilo,

ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilbutilo, ciclopentilbutilo o ciclohexilbutilo.

En el caso de los grupos alquenilo C_2-C_5 ramificados o no ramificados se puede tratar, por ejemplo, de un grupo vinilo, trifluorovinilo, alilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, 2-metilvinilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo.

En el caso de los grupos alquinilo C_2-C_5 se puede tratar, por ejemplo, de un etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-etilprop-2-inilo.

Conforme a ello, en el caso de los grupos $R^{19}O$ se puede tratar, por ejemplo, de un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, iso-butoxi, ter-butoxi.

En el caso de los grupos arilo se puede tratar, por ejemplo, de un grupo fenilo, naftalin-1-ilo, naftalin-2-ilo, [1,1'-bifenil]-2-ilo, [1,1'-bifenil]-3-ilo o un grupo [1,1'-

bifenil]-4-ilo.

En el caso de los grupos heteroarilo se puede tratar de un grupo piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, indolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo o imidazolilo unido a través de una de las posiciones sustituibles.

En el caso de los grupos heterociclilo para los radicales Z y Z' se puede tratar de un grupo piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo o un grupo pirrolidinilo unido a través de una de las posiciones sustituibles.

En el caso de los sustituyentes de los radicales arilo, heteroarilo, heterociclilo se puede tratar, por ejemplo, de grupos alquilo C₁-C₄ ramificados o no ramificados (metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, así como ter-butilo) y/o grupos alquenilo C₂-C₆ (vinilo, alilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, 2-metilvinilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, 2-etilprop-2-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, 1-metilpent-4-enilo, (E)-

1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo y/o grupos cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo),

y/o

halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo),

y/u

-OH, -O-(alquilo C₁-C₄), formilo, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄), -NO₂, -N₃, -CN, acilo C₁-C₈, aciloxi C₁-C₈, trifluorometilo, pentafluoroetilo, metiltio, trifluorometiltio

y/o

amino, mono(alquil C₁-C₈)amino o di(alquil C₁-C₈)amino, en donde ambos grupos alquilo son idénticos o diferentes.

En el caso de los grupos aril-alquilenos C₁-C₄ para los radicales Z y Z' se puede tratar de una combinación de los grupos arilo y alquilo C₁-C₄ antes definidos, por ejemplo un grupo fenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, (naftalín-1-il)metilo, 1-(naftalín-1-il)etilo, 2-(naftalín-1-il)etilo, (naftalín-2-il)metilo, 1-(naftalín-2-il)etilo, 2-(naftalín-2-il)etilo, ([1,1'-bifenil]-2-il)metilo, ([1,1'-bifenil]-3-il)metilo o un grupo ([1,1'-bifenil]-4-il)metilo.

En el caso de los grupos heteroaril-alquilenos C₁-C₄ para los radicales Z y Z' se puede tratar de una combinación de los grupos heteroarilo y alquilenos C₁-C₄ definidos con

anterioridad, por ejemplo un grupo (piridin-2-il)metilo, (piridin-3-il)metilo, (piridin-4-il)metilo, (furan-2-il)metilo, (furan-3-il)metilo, (tien-2-il)metilo, (tien-3-il)metilo, 2-(tien-2-il)etilo o un grupo 2-(tien-3-il)etilo.

En el caso del radical de la fórmula $C_pF_qH_r$, con $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$; $q > 1$ y $q + r = 2p + 1$ se puede tratar de un grupo monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, perfluoropropilo, perfluorobutilo, 2,2,2-trifluoretilo, 5,5,5,4,4-pentafluoropentilo, 6,6,6,5,5,4,4,3,3-nonafluorohexilo, 9,9,9,8,8-pentafluorononilo o 9,9,9,8,8,7,7heptafluorononilo.

En el caso del halógeno se trata, de acuerdo con la invención, de flúor, cloro, bromo o yodo.

Para la formación de sales de tolerancia farmacéutica de los compuestos de la fórmula general I según la invención se tienen en cuenta, de acuerdo con los métodos conocidos por el especialista, como ácidos inorgánicos, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, ácido nítrico, como ácidos carboxílicos, entre otros, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido

glutámico, ácido aspártico, como ácidos sulfónicos, entre otros, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, así como ácido naftalensulfónico.

Se prefieren según la presente invención aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde significan

Y -OH, -CN, -SCN, un átomo de halógeno, R^{20} ;

o

Y R^{20} , cuando Z y W representan juntos un átomo de oxígeno.

Según la presente invención se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de la fórmula general I, en donde significan

Y -OH, -CN, -SCN, un átomo de halógeno, R^{20} ;

o

Y R^{20} , cuando Z y W representan juntos un átomo de oxígeno,

y

R^{17} y $R^{17'}$ juntos un átomo de oxígeno

o

R^{17} hidrógeno, -OH;

$R^{17'}$ hidrógeno, -OH, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alquenilo C_2-C_5 , un grupo alquinilo C_2-C_5 , o un grupo trifluorometilo.

Los compuestos de la invención que se mencionan a con-

tinuación gozan de especial preferencia. En el caso de los alcoholes epímeros, ambos diastereoisómeros posibles también son especialmente preferidos.

11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),

11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),

11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),

11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),

11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),

11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),

11 β -[6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-(trifluorometil)hexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-(trifluorometil)heptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)ocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),

11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),

11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxicetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxicetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -(5-bromopentil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-(metilamino)pentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-(dimetilamino)pentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-

3,17 β -diol,

11 β -[5-(pirrolidin-1-il)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-3,17 β -diol,

11 β -[5-(1-piperidil)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

11 β -(5-morfolinopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,

11 β -(5-[metil(9,9,9,8,8-pentafluorononil)amino]pentil)-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(5-[(9,9,9,8,8,7,7-heptafluorononil)metilamino]pentil)-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(5-[metil(octanoil)amino]pentil)-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(6-cloroexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(6-(metilamino)hexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

11 β -(6-(dimetilamino)hexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

11 β -(6-(pirrolidin-1-il)hexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

11 β -(6-(1-piperidil)hexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

11 β -(6-morfolinohexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,

11 β -(6-[metil(9,9,9,8,8-pentafluorononil)amino]hexil)-8-

vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-[(9,9,9,8,8,7,7-heptafluorononil)metilamino]hexil)-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-[metil(octanoil)amino]hexil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-
trien-3,17 β -diol,
11 β -(7-bromoheptil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -(7-(metilamino)heptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -(7-(dimetilamino)heptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -(7-(pirrolidin-1-il)heptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-3,17 β -diol,
11 β -(7-(1-piperidil)heptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -(7-morfolinoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -(7-[metil(9,9,9,8,8-pentafluorononil)amino]heptil)-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(7-[(9,9,9,8,8,7,7-heptafluorononil)metilamino]heptil)-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(7-[metil(octanoil)amino]heptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-3,17 β -diol,
N-n-butil-N-metil-5-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-11 β -il]valeramida,

N-n-butil-N-metil-6-[3,17β-dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11β-il]capronamida,
N-n-butil-N-metil-7-[3,17β-dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11β-il]oenantamida,
11β-(5-tiocianatopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol,
11β-(6-tiocianatohexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol,
11β-(7-tiocianatoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol,
6-[3,17β-dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11β-il]capronitrilo,
7-[3,17β-dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11β-il]oenantnitrilo,
17β-hidroxi-11β-[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),
17β-hidroxi-11β-[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),
17β-hidroxi-11β-[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),
17β-hidroxi-11β-[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-(trifluorometil)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-(trifluorometil)heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)ocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

11 β -hidroxi-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-

vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17β-hidroxi-11β-[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

11β-[5-(dimetilamino)pentil]-17β-hidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[5-(pirrolidin-1-il)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[5-(1-piperidil)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-(5-morfolinopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

11β-[6-(dimetilamino)hexil]-17β-hidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[6-(pirrolidin-1-il)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[6-(1-piperidil)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-(6-morfolinohexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

11β-[7-(dimetilamino)heptil]-17β-hidroxi-8-vinilestra-

1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,
17 β -hidroxi-11 β -[7-(pirrolidin-1-il)heptil]-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,
17 β -hidroxi-11 β -[7-(1-piperidil)heptil]-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,
17 β -hidroxi-11 β -(7-morfolinoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-3-il-sulfamato,
11 β -[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxi-oct-7-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxi-oct-7-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxi-non-8-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxi-non-8-enil]-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[5-hidroxi-hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(diastereoisómero 1),
11 β -[5-hidroxi-hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(diastereoisómero 2),
11 β -[6-hidroxi-heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol (diastereoisómero 1),

11 β -[6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[5-metil-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-metil-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[7-metil-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
17 α -metil-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
17 α -metil-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-

8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17β-hidroxi-11β-[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17β-hidroxi-11β-[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxidecil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxidecil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

11β-hidroxi-11β-[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17β-hidroxi-11β-[8,8,7-trifluoro-6-hidroxiocet-7-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero

1),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxiect-7-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxinon-8-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxinon-8-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxiheksil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxiheksil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

11 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxioktil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2).

Los compuestos según la invención son apropiados para la inhibición de la foliculogénesis y la ovulación, para la anticoncepción en el hombre y para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas y malignas del ovario.

De manera distinta que en el estrógeno etinilestradiol que se emplea usualmente para la anticoncepción hormonal o también en el caso de los compuestos a usar para la anticoncepción según el documento WO 00/31112, los compuestos de la fórmula general I según la invención pueden utilizarse solos, es decir sin la administración adicional de gestágenos para la anticoncepción.

Los derivados de ésteres de los estratrienos según la invención pueden presentar como profármacos algunas ventajas frente a los principios activos no esterificados en cuanto a su modo de aplicación, su forma de acción, su eficacia y su duración.

También los derivados de sulfamato de los estratrienos según la invención presentan ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los efectos al respecto ya fueron descritos en el caso de otros sulfamatos esteroides (J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1995, 55, 395-403, Exp. Opinion Invest. Drugs 1998, 7, 575-589).

La presente invención describe alquil-estra-1,3,5(10)-trienos 8β -vinil- 11β -(ω -sustituidos) que presentan *in vitro* una disociación respecto de las preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata y útero de rata e *in vivo* preferentemente una inhibición de la foliculogénesis y la ovulación. Los compuestos según la invención actúan de manera anticonceptiva a través de un amplio rango posológico, sin perjudicar otros órganos sensibles a los estrógenos como, por ejemplo, el útero o el hígado.

Más allá de ello, estos compuestos pueden aplicarse para la anticoncepción masculina y para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas o malignas del ovario.

Por ello, la presente invención se refiere a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I, así como sus sales fisiológicamente tolerables; el uso de los compuestos de la fórmula general I para la preparación de un medicamento para la anticoncepción masculina y/o femenina, para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas y malignas del ovario.

Los compuestos según la invención pueden aplicarse tanto por administración oral como parenteral, para las siguientes indicaciones.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención pueden utilizarse como componente único en preparaciones farmacéuticas o en combinación sobre todo con antagonis-

tas de GnRH, antagonistas de los receptores de progesterona, mesoprogestinas, gestágenos o gestágenos selectivos de tejidos (efecto sobre la forma de tipo A/B).

Los compuestos según la invención y los preparados que los contienen son especialmente apropiados para la anticoncepción ovárica, para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas o malignas del ovario como, por ejemplo, carcinomas ováricos, tumores de células granulosas.

Además, los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en el hombre y enfermedades de la próstata.

La cantidad a administrar de un compuesto de la fórmula general I varía en un amplio rango y puede cubrir cualquier cantidad efectiva. Dependiendo del estado a tratar y del tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,01 µg/kg-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,04 µg/kg-1 mg/kg de peso corporal por día.

En el ser humano, esto equivale a una dosis de 0,8 µg a 8 g, preferentemente de 3,2 µg a 80 mg por día.

Una dosis unitaria contiene según la invención 1,6 µg a 2000 mg de uno o más compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la invención y sus sales por adición de ácidos son adecuados para la obtención de composiciones y preparaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o los medicamentos contienen como principio activo uno o va-

rios de los compuestos según la invención o sus sales por adición de ácidos, eventualmente mezclados con otras sustancias de acción farmacológica o farmacéutica. La preparación de los medicamentos se realiza de un modo conocido en sí, pudiendo usarse los excipientes farmacéuticos usuales y conocidos, así como otros vehículos y diluyentes usuales.

Como vehículos y excipientes de ese tipo pueden utilizarse, por ejemplo, aquellos que se recomiendan o están indicados en la siguiente bibliografía como excipientes para farmacia, cosmética y áreas afines: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4 (1953), páginas 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), página 918 y siguientes; H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., cuaderno 2, 1961, página 72 y siguientes; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos según la invención puede administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo por vía intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea o también por implante en el tejido.

Para la administración oral pueden emplearse cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas etc. Las unidades de dosis pueden contener, además del principio activo, un vehículo farmacéuticamente tolerable como, p.ej., almidón, azúcar,

sorbita, gelatina, lubricantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, los principios activos pueden estar disueltos o suspendidos en un diluyente fisiológicamente tolerable. Como diluyente se emplean a menudo aceites con o sin adición de un disolvente, un agente tensioactivo, un agente de suspensión o emulsión. Los ejemplos de aceites empleados son el aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de poroto de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden administrarse en forma de una inyección con liberación lenta o de un preparado de implante, que pueden formularse de tal manera que permitan una liberación retardada del principio activo.

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

Para la preparación de sistemas intravaginales (p. ej. aros vaginales) o sistemas intrauterinos (p.ej., diafragmas, espirales, DIUs) cargados con compuestos activos de la fórmula general I para la administración local, son adecuados distintos polímeros como, por ejemplo, polímeros siliconados, acetato de etilenvinilo, polietileno o polipropileno.

A efectos de lograr una mejor biodisponibilidad del

principio activo, los compuestos también pueden formularse como ciclodextrinclatratos. Para ello, los compuestos son transformados con α -, β - o γ -ciclodextrina o derivados de las mismas (PCT/EP95/02656).

Los compuestos de la fórmula general I según la invención también pueden encapsularse con liposomas.

Ensayos farmacológicos

Estudios de unión a receptores de estrógenos

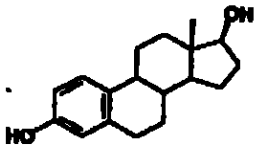
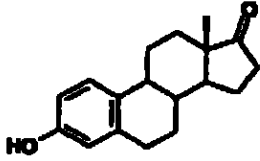
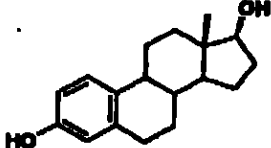
Se estudió la afinidad de unión de los compuestos de la invención en ensayos de competición, utilizando 3H-estradiol como ligando en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata y útero de rata. La preparación del citosol de próstata y del ensayo de receptores de estrógeno con el citosol de próstata se realizó como se describió en J. Testas et al. en Endocrinology 1981, 109, 1287-1289.

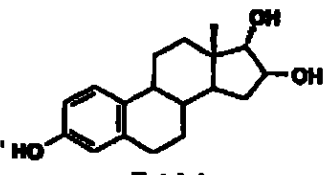
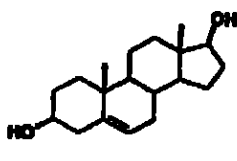
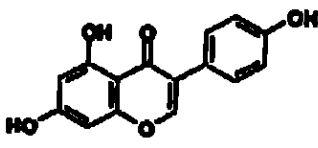
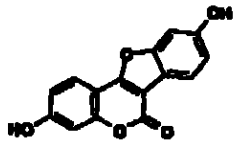
La preparación del citosol de útero de rata, así como el ensayo de receptor con el citosol que contiene ER, en principio se llevó a cabo como se describió por Stack y Gorski en Endocrinology 1985, 117, 2024-2032, con algunas modificaciones de acuerdo con U. Fuhrmann et al. en Contraception 1995, 51, 45-52.

Los compuestos según la invención presentan mayor afinidad de unión respecto del receptor de estrógeno de próstata de rata que respecto del receptor de estrógeno de útero de rata (Tablas 1 y 2). Aquí se parte de la base que ER β

prevalece respecto de ER α en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata lo hace ER α respecto de ER β . La tabla 1 muestra que la relación de la unión con el receptor de la próstata y del útero coincide cualitativamente con el cociente de la afinidad relativa de unión (RBA) en ER β humano y ER α de rata (según Kuiper et al. Endocrinology 1996, 138, 863-870) (Tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	HER α RBA	HER β RBA	ER β / ER α	ER útero de rata (RBA)	ER próst. de ra- ta (RBA)	ER próst./ ER úte- ro
 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-Androstendiol	6	17	3	0,1	5	50
 Genistein	5	36	7	0,1	10	100
 Coumestrol	94	185	2	1,3	24	18

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

Ensayo de transactivación para agonistas y antagonistas estrógenos

Cultivo de las células:

Las células U-2 OS se cultivan en un medio de Dulbecco (DMEM) sin rojo fenol (Gibco BRL, #11880-028) + 5% suero fetal de ternero (FKS) (Seromed, #S 0115) + 100 unidades/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomicina (Seromed; #A 2213), 4mM L-glutamina (Gibco BRL; #25030-024) (PSG) a 37°C y 8,5% de CO₂.

Las células que se mantuvieron al menos 24 horas en D-

MEM con FKS (CCS) + PSG tratado con carbón activado al 5%, se lavan con PBS Dulbecco's (Gibco BRL; #14190-094) y se tripsan (tripsina /EDTA (0,05/0,02%); Seromed; #1 2153). La resuspensión de las células se realiza en 10 ml de D-MEM + 5% CCS + PSG.

Dilución de 8×10^6 células sobre 80 ml con D-MEM + 5% CCS + PSG para 8 placas de 96 cavidades (Packard, Culture-Plate-96, #6005180); sembrado de 100 μ l de suspensión celular (1×10^4 células) por cavidad. 6 horas después del sembrado se produce la transfección.

Transfección mediante FuGENE 6:

El plásmido de expresión ER β α (HEGO) se amplificó en E. coli DH5 α (empresa Invitrogen). El plásmido de expresión ER β (ER β 0) se preparó en el laboratorio y se amplificó en E. coli DH5 α . Como en el caso del ER α se utilizó el plásmido de expresión pSG5. Como plásmido reportero se proveyó al vector pBL-LUC* con dos EREs en tándem (elementos de respuesta de estrógeno del promotor de vitelogenina) y se amplificó en E. coli (XL1-Blue; empresa Stratagene).

El ADN del plásmido se preparó mediante el NucleoBond Plasmid Maxi Kit (CLONTECH; #K3003-2) y reactivo FuGENE 6 (Boehringer Mannheim; #1 814 443). Éstos se diluyen en primer lugar por separado en un volumen adecuado de DMEM y se incuban antes de unificar nuevamente las soluciones e incubarlas nuevamente.

Preparaciones para placas de 96 cavidades

Mezcla de ADN (A) en el tubito de 50 ml BlueMax (Falcon; #2070)

pSG5-ER α / β FL (Heg0/ER β 0) 2 ng/cavidad (plásmido de expresión del receptor de estrógeno)

p(ERE)₂-luc⁺ 100 ng/cavid. (plásmido reportero de luciferasa)

Reacción de transfección (B): en tubito de 14 ml de polipropileno (Falcon; #2059)

DMEM o suero (presentar) 9,7 μ l/cavidad

FuGENE 6 (directo al medio) 0,3 μ l/cavidad

Incubación de las soluciones A y B por 5 minutos a temperatura ambiente (TA).

A continuación agregar gota a gota la solución B a la solución A, mezclar.

Incubación de la solución AB por 15 minutos a TA.

Diluir la mezcla de transfección AB para 4 placas con 22,5 ml de D-MEM + 5% CCS + PSG. Se agregan 100 μ l de esa dilución a las células por cada cavidad y se incuban durante la noche (16-18 h) a 8,5% CO₂ y a 37° C. Se transfectan solamente 60 cavidades por placa; las cavidades exteriores solamente reciben el medio.

Tratamiento de hormonas

Para las curvas dosis-efecto, en placas de 96 cavidades

(Costar, #3596), a partir de soluciones madre 10^{-3}M disueltas en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma; #D-2650), se preparan series de diluciones para sustancias de referencia y de ensayo. Las soluciones 10^{-3}M de DMSO se almacenan a -20°C y deben ser bien disueltas (15 minutos, 37°C) antes de la extracción.

Los niveles de dilución se eligen de tal modo que las concentraciones finales en la placa de ensayo para agonismo se ubican en el rango de $10^{-7} - 10^{-12}\text{M}$ (para E_2 : $10^{-8} - 10^{-13}\text{M}$).

Todos los niveles de dilución contienen así DMSO al 1%.

Después de la transfección se reemplaza el medio de transfección por 180 μl D-MEM + 5% CCS + PSG por cavidad.

Para el ensayo de antagonismo, las células se tratan adicionalmente con estradiol. A continuación se agregan por pipeta 20 μl de las diluciones de sustancias. Los controles negativos contienen 20 μl de DMEM + DMSO al 1% por cavidad. Las concentraciones finales de las sustancias de ensayo ascienden a $3 \times 10^{-11}\text{M}$ para $\text{ER}\alpha$ o bien $3 \times 10^{-10}\text{M}$ para $\text{ER}\beta$. Como sustancia de referencia se utiliza el conocido antiestrógeno Fulvestrant (AstraZeneca) en las mismas concentraciones (Tabla 2).

La incubación se realiza durante la noche (16-18 h) a 8,5% de CO_2 y 37°C .

Lisis celular y determinación de la actividad de luciferasa:

Después de aspirar el medio se agregan en cada caso 30

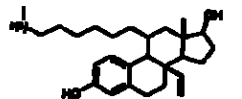
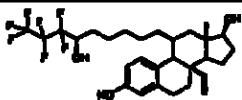
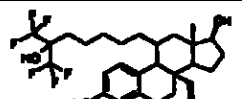
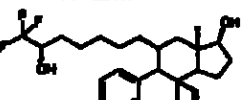
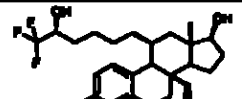
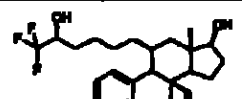
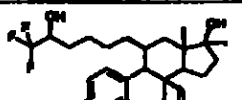
µl de *Lysis 1x Reagent* (Promega; #E1531) sobre las células y se incuban durante ¼ a 1 hora a TA bajo fuerte agitación (IKA-VIBRAX-VXR, 600 rpm).

A continuación se mezclan los lisados con 30 µl de sustrato A de luciferasa (PharMingen; #556867) y 30 µl de sustrato B de luciferasa (PharMingen, #556869). La medición de la actividad de la luciferasa se realiza 30 segundos después del agregado del sustrato B en el modo de ciclo del luminómetro (DYNATECH; ML3000).

La evaluación de los datos de medición se realiza mediante el software provisto por el fabricante del equipo (BioLinx). La representación de los resultados como curvas de dosis-efecto para el agonismo y el antagonismo se realiza en el programa *Sigma Plot* con valores medios (n=3) y desviación estándar. Un cálculo de la EC₅₀, de la eficacia y del valor EMR para el agonismo, o bien de la IC₅₀ y de la eficacia para el antagonismo es posible mediante el software "MTS" (Tabla 2).

Perfil fisicoquímico:

En comparación con compuestos del documento WO 01/77138 se logra según la invención una mejora del perfil fisicoquímico con miras al coeficiente de distribución [logD (método HPLC, Ph = 7,0, 25° C)] y/o de la solubilidad [Sw (turbidimetría, pH = 7,4 a 25° C)] de los compuestos según la invención (Tabla 2).

	24b	411, 63	8	60	85	99	4,0	> 40
	22b	566, 59	1,6	29	90	100	5,1	7
	D1/2							
	18b	534, 58	1,6	19	85	100	4,7	3
	15b	466, 58	5,0	80	76	100	4,1	5
	D1/2							
	15a	452, 55	0,8	42	79	100	-	-
	D1/2							
	15a	452, 55	0,8	50	86	100	3,6	11
	D2							
	45a	466, 58	1,2	50	68	100	4,1	11
	D2							

¹ Compuesto comparativo: Fulvestrant

² Documento WO 01/77138

Ejemplos de estudios del efecto anticonceptivo

Estudio de la foliculogénesis temprana:

Se tratan ratas hembras inmaduras desde el día 1 hasta el día 4 con una combinación de Cetrorelix y el estrógeno selectivo de ERβ 8β-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (25 mg/kg, s.c.). Además se aplican a partir del día 1 hasta el día 4 vehículos o la sustancia activa en diferentes dosis (1; 3; 10; 30 mg/kg s.c.). La autopsia de los animales se

realiza el 5° día. Se extirpa el ovario y se analiza macroscópicamente, por ejemplo, el peso de los órganos, y microscópicamente, por ejemplo, la evaluación histológica de los folículos, llamados *staging* folicular.

Estudio de la foliculogénesis tardía /ovulación

Se realiza la hipofisectomía en ratas inmaduras hembras. Ese día se define como día 0. Del día 1 al día 4 se realiza el tratamiento por vía subcutánea y/u oral con la sustancia activa en combinación con 17β -estradiol. El 5° día se aplica una inyección subcutánea con PMSG (*pregnant mare serum gonadotropin*). El día 7 se aplica hCG por vía intraperitoneal para desencadenar la ovulación. El día 8 se extrae el ovario y se lo analiza macroscópicamente (por ejemplo, peso del ovario) y/o microscópicamente (por ejemplo, evaluación histológica de los folículos llamados *staging* folicular). Las trompas son lavadas y examinadas respecto de la presencia de óvulos.

Estudio de la ovulación

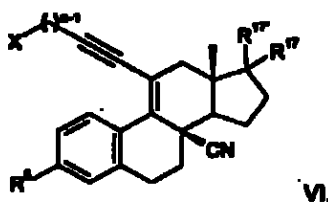
Se inyecta en forma subcutánea a ratas inmaduras hembras de 23 días de vida PMSG (*pregnant mare serum gonadotropin*) (día 1). El mismo día, así como 24 y 48 horas después, a los animales se les aplica la sustancia activa por vía subcutánea u oral. 54 horas después de la inyección de PMSG, se les aplica a los animales una inyección intraperitoneal de hCG para provocar la ovulación. La autopsia se

realiza 16 horas después de la administración de hCG. Las trompas son lavadas y examinadas respecto de la presencia de óvulos.

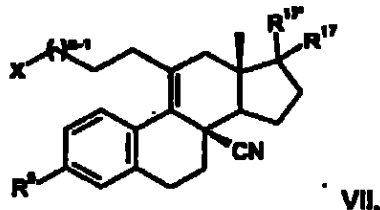
Otra posibilidad de comprobar *in vivo* la acción dissociada de estrógenos de las sustancias de la invención radica en que, después de una aplicación única de las sustancias en ratas, se midan los efectos sobre la expresión de los niveles de receptores 5HT2a y proteína transportadora de serotonina y ARNm en áreas del cerebro ricas en ER β . En comparación con el efecto sobre la expresión de los receptores de serotonina y de los transportadores, se mide el efecto sobre la secreción LH. Las sustancias con mayor grado de unión al receptor de próstata de rata en comparación con el receptor de estrógeno de útero de rata son más potentes respecto del 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 en pasos cerebrales mediante ligandos radioactivos que determina el correspondiente ARNm mediante la hibridación *in situ*. El método se describe en la literatura: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383-306; B.E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press.

Procedimiento de preparación de los compuestos según la invención

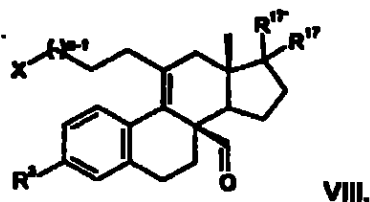
La presente invención se refiere también a los productos intermediarios de la fórmula general VI



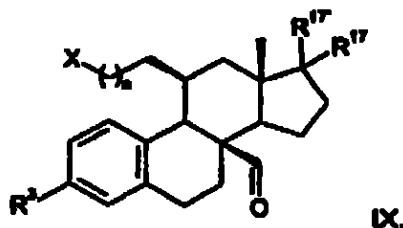
productos intermediarios de la fórmula general VII



productos intermediarios de la fórmula general VIII

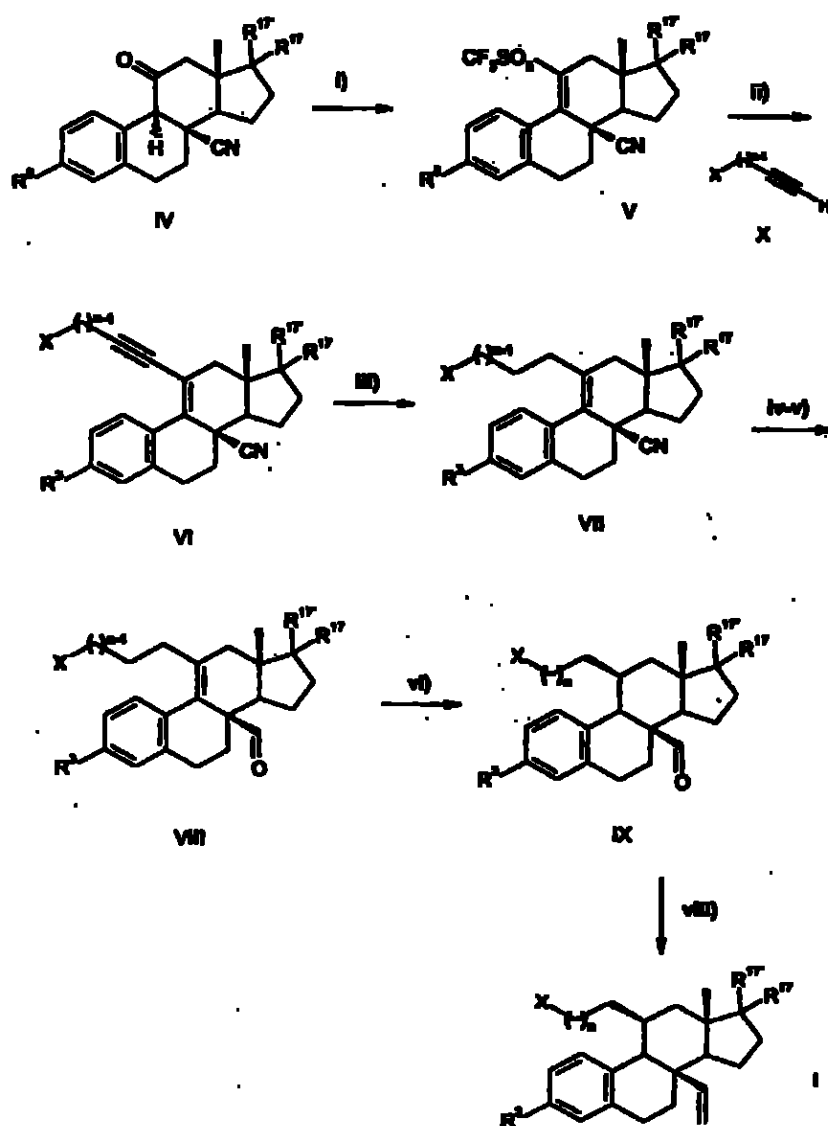


así como a productos intermediarios de la fórmula general IX



en donde los radicales X, R³, R¹⁷, R^{17'} y n tienen el mismo significado que en la fórmula general I.

Los compuestos de las fórmulas generales IV a X se usan como productos intermediarios en el procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general I:



5

- i) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico / piridina
- ii) compuesto de la fórmula general X, acetato de paladio (II) / trifenilfosfina / yoduro de cobre (I) / piperidina / 50° C
- iii) paladio / carbonato de magnesio (10%) / 1 bar de hidrógeno / tetrahidrofurano / metanol

- iv) hidruro de diisobutilaluminio / tolueno / 0° C
- v) manipulación de grupos protectores
- vi) a) manipulación de grupos protectores,
b) Pd/C (10%) / 100 bar de hidrógeno / tetrahidrofurano / metanol
- vii) olefinación de Wittig con $\text{Ph}^3\text{P}=\text{CH}$

Los compuestos de la fórmula general IV son accesibles al especialista de acuerdo con el documento WO 01/77139, el precursor de la fórmula general V también es conocido del documento PCT/EP/02/11533.

La presente invención se refiere, además, a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula general I, así como los procedimientos para preparar cada uno de los precursores VI a IX.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención pueden prepararse según lo descrito en los ejemplos. Procediendo de manera análoga y usando reactivos homólogos a los reactivos descritos en los ejemplos pueden obtenerse los demás compuestos de la fórmula general I.

La eterificación y/o esterificación de grupos hidroxilares se realiza según los métodos convencionales para el especialista. Los compuestos según la invención pueden estar en el átomo de carbono 17 como estereoisómeros α, β . En la preparación de los compuestos según los procedimientos descritos, los compuestos se producen en su mayoría como mez-

clas de los correspondientes isómeros α,β . Las mezclas pueden separarse, p.ej., por procedimientos cromatográficos.

De acuerdo con la fórmula general I, los posibles sustituyentes ya pueden estar presentes en su forma definitiva o en forma de un precursor ya en el producto de partida, un estrón sustituido según el producto final deseado.

Los 17-sustituyentes se introducen, asimismo por medio de procedimientos conocidos, por adición nucleofílica del sustituyente deseado o un precursor reactivo del mismo y eventualmente se siguen formando.

Los ésteres de ácido carboxílico de acuerdo con la invención se preparan por analogía a los procedimientos ya conocidos a partir de los correspondientes hidroxiesteroides (véase, p.ej., 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, VCH 1987, págs. 773-814).

Los sulfamatos de estratrienos según la invención pueden obtenerse de una manera conocida en sí a partir de los correspondientes hidroxi-esteroides por esterificación con cloruros de sulfamoilo en presencia de una base (Z. Chem. 1975, 15, 270-272; Steroids 1996, 61, 710-717).

La posterior acilación del grupo sulfamida produce los (N-acil)sulfamatos según la invención para los cuales ya se comprobaron ventajas farmacocinéticas en caso de la ausencia

de un 8-sustituyente (compárese WO 97/14712).

La esterificación regioselectiva de esteroides polihidroxilados con cloruros de sulfamoilo N-sustituidos y N-insustituidos se realiza después de una protección parcial de aquellos grupos hidroxilo que deben permanecer sin esterificar. Como grupos protectores con reactividad selectiva apropiada para ello dieron buenos resultados los sililéteres, ya que son estables en las condiciones de la formación de sulfamatos y el grupo sulfamato queda intacto cuando los sililéteres vuelven a separarse para regenerar los grupos hidroxilo restantes aún contenidos en la molécula (Steroids 1996, 61, 710-717).

La preparación de los sulfamatos conforme a la invención con uno o varios grupos hidroxilo adicionales en la molécula también es posible partiendo de las cetonas de hidroxiesteroides apropiadas. Primero se somete a uno o varios grupos hidroxilo a una sulfamoilación de acuerdo con la finalidad.

Luego pueden convertirse los grupos sulfamato eventualmente con un cloruro de acilo deseado en presencia de una base en los correspondientes (N-acil)sulfamatos. Los actuales oxosulfamatos u oxo-(N-acil)sulfamatos se transforman por reducción en los correspondientes hidroxisulfamatos o hidroxí-(N-acil)sulfamatos (Steroids 1996, 61, 710-717). Como agentes de reducción apropiados se tienen en cuenta el

borhidruro de sodio y el complejo de borano-dimetilsulfuro.

Pero los sustituyentes según la fórmula general I también pueden introducirse en la etapa de los estratrienos ya sustituidos en la posición 8. Esto puede ser conveniente o necesario, sobre todo en caso de una múltiple sustitución del compuesto final deseado.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención.

Como material de partida para este tipo de síntesis sirven los derivados de 11-ceto-estratetraenos (documento US 3491089, Tetrahedron Letters, 1967, 37, 3603), los cuales se sustituyen estereoselectivamente en la reacción con cianuro de dietilaluminio en la posición 8 β . Se describe la síntesis del compuesto (1) (documento WO 01/77139). Por conversión en un triflato de Δ -9,11-enol y posterior acoplamiento de Sonogashira se accede a los 11-alkil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenos 8 β -sustituidos. El grupo 8 β -ciano puede convertirse luego en el 8 β -aldehído. Una funcionalización (por ejemplo, por reacciones de Wittig), después de una hidrogenación del doble enlace C(9)-C(11), llevan a los esteroides 8 β ,11 β -disustituidos según la invención (esquema 1).

Los 11-alkil-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenos 8 β -sustituidos obtenidos en principio en esta secuencia, como también los 11 β -alkilestra-1,3,5(10)-trienos 8 β -sustituidos pueden reaccionar según métodos conocidos por el especialis-

ta para formar múltiples modelos de sustitución en el esteroide.

Abreviaturas de uso frecuente:

THP = tetrahidropiran-2-ilo;

Me = metilo,

Bn = bencilo;

Tf = trifluorometansulfonilo;

TBS = ter-butildimetilsililo;

TMS = trimetilsililo,

Equiv = equivalente

Síntesis de 5-benciloxipent-1-ina

A una suspensión de 17,4 g de hidruro de sodio (55%) en 200 ml de DMF se agregan gota a gota a 0° C 15 ml de 4-pentin-1-ol y se agita durante 1 hora a 0° C. Luego se agregan gota a gota a esta temperatura 30 ml de bromuro de bencilo y se agita durante otras 2 horas a 0° C. Acto seguido se neutraliza la reacción cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N. La separación de fases se realiza entre éter dietílico y agua y la fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se destila al vacío de bomba y se obtienen 22,7 g de 5-benciloxipent-1-ina como aceite incoloro.

Síntesis del aldehído 9a (esquema 1)

3-metoxi-17β-(tetrahidropiran-2-iloxi)-11-trifluorometansulfoniloxi-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen-8-carbonitrilo (2)

A una solución de 20 g de la cetona a en 490 ml de piridina se agregan gota a gota a 0° C 16 ml de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico y se agita a temperatura ambiente hasta transformación total. La piridina se destila con tolueno como cosolvente, el residuo se toma en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 1 N, agua, solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se filtra sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtienen 18,12 g de triflato 2 como una espuma de color amarillo claro, que se aplica en la siguiente etapa sin posterior purificación.

11-[5-(benciloxi)-pent-1-inil]-3-metoxi-17β-(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbonitrilo (3)

A una solución de 18,1 g de triflato 2 en 170 ml de piperidina se agregan de forma sucesiva 0,75 g de acetato de paladio (II) (47 %), 1,8 g de trifenilfosfina y 1,28 g de yoduro de cobre (I) y luego se agrega gota a gota una solución de 11,66 g de 5-benciloxipent-1-ina en 50 ml de piperidina. La solución de reacción se calienta hasta 50° C y se agita hasta la conversión total. Para elaborar se realiza

una separación de fases entre éter dietílico / agua y la fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se neutralizan con ácido clorhídrico 1 N, se lavan con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtienen 15,26 g de alquino 3 como una espuma de color marrón claro [LC-MS: m/z teor 565, práct.: 566 (M+H)⁺]
11-[5-(benciloxi)-pentil]-3-metoxi-17β-(tetrahidropiran-2-iloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbonitrilo (4)

Se mezcla una solución de 15,26 g de alquino 3 en 300 ml de tetrahidrofurano/metanol (3:1) con 2,7 g de paladio (10% sobre carbonato de magnesio) y se agita en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) hasta la conversión completa a temperatura ambiente. Para elaborar se filtra sobre Celita y se concentra al vacío. Se obtienen 15,4 g de una espuma incolora 4, que se aplica en la siguiente etapa sin posterior purificación (GC-MS: m/z teor. 569, práct.: 569)

11-[5-(benciloxi)pentil]-17β-hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbaldehído (5)

A una solución de 4 g de nitrilo 4 en 280 ml de tolueno se agrega gota a gota a -10° C una solución de 28 ml de hidruro de diisobulilaluminio en 83 ml de tolueno. La solución de reacción se agita hasta la conversión completa a 0°

C, se mezcla sucesivamente con 460 ml de tolueno, 92 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 9 ml de 2-propanol y se agita durante varias horas a temperatura ambiente. Posteriormente se filtra sobre Celita y el filtrado se concentra. La espuma incolora obtenida de esta manera se disuelve en 280 ml de etanol/agua (51), se agregan 28,75 g de ácido p-toluensulfónico, se calienta la solución de reacción hasta 60°C y se agita hasta la conversión completa. Acto seguido, se elimina una gran parte del etanol en el evaporador rotativo, el residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtienen 12,49 g del aldehído 5 como una masa viscosa de color marrón claro (GC-MS: m/z teór.: 488, práct.: 488)

11-[5-(benciloxi)pentil]-17[3-(ter-butildimetilsililoxi)-3-metoxiestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbaldehído (6)

A una solución de 12,49 g de alcohol 5 en 160 ml de N,N-dimetilformamida se agregan a 0°C de forma sucesiva 4,46 g de imidazol y 9,66 g de cloruro de ter-butildimetilsililo y se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. Para elaborar se mezcla la fase acuosa con agua y se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de cloruro

de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtienen 14,36 g de sililéter 6 como una masa viscosa de color amarillo (GC-MS: m/z teór.: 602, práct.: 602).

17 β -(ter-butildimetilsililoxi)-11 β -(5-hidroxipentil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-8-carbaldehído (7)

Una solución de 14,36 g de tetraeno 6 en 400 ml de tetrahidrofurano/metanol (3:1) se mezcla con 2,8 g de paladio (10% sobre carbón) y se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (100 bar) durante dos días a temperatura ambiente. Esta transformación se repite dos veces. Para elaborar se filtra sobre Celita y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (ciclohexano/acetato de etilo) y se obtienen 8,25 g de 7 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 514, práct.: 514).

Disposición general de trabajo para la olefinación de Wittig de estratrien-8-carbaldehídos

Se calienta una suspensión de hidruro de sodio (80%, 15 equiv.) en dimetilsulfóxido (0,5 ml/mmol) durante 1 hora a 70° C. Luego se agrega gota a gota a temperatura ambiente una solución del correspondiente bromuro de alquiltrifenilfosfonio (15 equiv) en dimetilsulfóxido (2 ml/mmol). La solución de reacción toma un color verde amarillento y se agita durante otra hora a temperatura ambiente.

Una solución del correspondiente 8-carbaldehído en dimetilsulfóxido (5 ml/mmol) se agrega gota a gota a temperatura ambiente a la solución del iluro. La solución de reacción se agita hasta la conversión total a 40° C, se enfría hasta 0° C y se mezcla con agua. Acto seguido se extrae varias veces con éter dietílico, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. La purificación por cromatografía (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado las correspondientes olefinas.

17 β -ter-butildimetilsililoxi-11 β -(5-hidroxipentil)-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (8)

4 g de aldehído 7 dan como resultado en la reacción con bromuro de metiltrifenilfosfonio análogamente a la disposición general de olefinación 3,62 g de olefina como una espuma incolora (GC-MS: m/z, teór. 512, práct. 512).

5-[17 β -(ter-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]valeraldehído (9a)

Se disponen 1,24 g de clorocromato de piridinio en 9 ml de diclorometano, se agrega gota a gota una solución de 1,5 g de alcohol en 15 ml de diclorometano y luego se agregan 940 mg de Celita. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión total, se concentra en el evaporador rotativo, acto seguido se toma en éter dietílico y se filtra sobre gel de sílice. Esto da como resultado 1,41

g de aldehído 9a como una masa viscosa de color amarillo claro (GC-MS: m/z, teór.: 510, práct.: 510), que se usa en la siguiente reacción sin posterior purificación.

Síntesis del aldehído 9b (esquema 2)

11 β -(5-bromopentil)-17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (10)

A una solución de 2,11 g de alcohol 8 en 41 ml de diclorometano se agregan de forma sucesiva 1,62 g de trifenilfosfina y 420 mg de imidazol. La solución se enfría hasta 0° C y se adicionan 2,05 g de tetrabromometano. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita hasta la conversión total. Para elaborar se diluye con diclorometano, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo) da como resultado 2,3 g de bromuro 10 como una masa viscosa incolora (GC-MS: m/z teór.: 574, práct.: 574).

6-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]capronitrilo (11a)

A una solución de 2,3 g de bromuro 10 en 20 ml de N,N-dimetilformamida se agregan 295 mg de cianuro de sodio y una cantidad catalítica de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión total. Para elaborar se diluye con éter dietílico, la fase or-

gánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Esto da como resultado 1,97 g de cianuro 11a como espuma incolora que se aplica en la siguiente etapa sin posterior purificación (GC-MS: m/z teór.: 521, práct.: 521).

6-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]capronaldehído (9b)

A una solución de 1,16 g de cianuro 11a en 23 ml de tolueno se agrega gota a gota a -10°C una solución de 1 ml de hidruro de diisobutilaluminio en 1 ml de tolueno. La solución de reacción se agita hasta la conversión total a -10°C , se mezcla de forma sucesiva con 17 ml de tolueno, 6 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 0,7 ml de 2-propanol y se agita durante varias horas a temperatura ambiente. Acto seguido, se filtra sobre Celita y el filtrado se concentra. La purificación por cromatografía (ciclohexano/acetato de etilo) da como resultado 1,13 g de aldehído 9b como una espuma incolora (GC-MS:m/z teór.:524, práct.: 524).

Síntesis del bromuro 13 (esquema 2)

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-11 β -(6-hidroxihexil)-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (12)

A una solución de 1,05 g de aldehído 9b en 37 ml de tetrahidrofurano / metanol (1:1) se agregan a 0°C 282 mg de borhidruro de sodio. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión completa. Para elabo-

rar se diluye con éter dietílico, la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 N, agua, solución saturada de hidrógeno-carbono de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado 1,06 g de alcohol 12 como masa viscosa incolora (GC-MS: m/z, teór.: 526, práct.: 526).
11 β -(6-bromohexil)-17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (13)

La reacción de 930 mg de alcohol 12 se realiza de manera de modo análogo a la disposición de ensayo para la conversión de alcohol 8 en bromuro 10. De esta forma se obtienen 975 mg de bromo 13 como aceite viscoso incoloro (GC-MS: m/z teór.: 588, práct.: 588).

Síntesis del aldehído 9c (esquema 3)

7-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]-heptanitrilo (11b)

La síntesis de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio se realiza con total analogía al procedimiento descrito en la bibliografía [J. Org Chem. 2001, 66, 2518-2521] a partir de trimetilfosfina y yodoacetónitrilo.

A una solución de 1 g de alcohol en 18 ml de propionitrilo se agregan 2,42 g de yoduro de (cianometil)trimetilfosfonio y luego se agregan gota a gota 2,1 ml de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agita durante 14

horas a 97° C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la preparación se mezcla con 10 ml de agua y 1,20 ml de ácido clorhídrico concentrado. La separación de fases se realiza entre acetato de etilo / agua. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) da como resultado 480 mg de cianuro 11b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór. 535, práct.: 535).

7-[17β-(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11β-il]-heptanal (9c)

A una solución de 480 mg de cianuro 11b en 10 ml de tolueno se agrega gota a gota a -10°C una solución de 0,4 ml de hidruro de diisobutilaluminio en 0,4 ml de tolueno. La solución de reacción se agita a -10°C hasta la conversión total, se mezcla de forma sucesiva con 8 ml de tolueno, 3 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 0,3 ml de 2-propanol y se agita durante varias horas a temperatura ambiente. Acto seguido se filtra sobre Celita y el filtrado se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado 361 mg de del aldehído 9c como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 538, práct.: 538).

Ejemplo 1

Disposición general de trabajo para convertir los aldehídos

9a-c con (perfluoralquil)-trimetilsilanos y posterior separación del trimetilsililéster con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (esquemas 4-5)

A una solución del correspondiente compuesto de carbonilo (1 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml/mmol) se agrega una cantidad catalítica de trihidrato de fluoruro de tetrabutilamino, la solución se enfría hasta -20°C y se agrega gota a gota el (perfluoralquil)-trimetilsilano (15 equiv). Se retira el baño frío y se agita la solución de reacción hasta la conversión total a temperatura ambiente. Para elaborar se diluye con éter dietílico, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El trimetilsililéster obtenido de esta manera se presenta parcialmente inestable después de realizada la purificación por cromatografía en columna y se hace reaccionar en mezcla con su correspondiente alcohol. Para ello se disuelve la mezcla en tetrahidrofurano (10 ml/mmol), se mezcla a temperatura ambiente con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (1,5 equiv.) y se agita hasta a conversión total a temperatura ambiente. Para elaborar se diluye con éter dietílico, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado los correspondientes alcoholes sus-

tituidos con perfluoroalquilo como espumas incoloras.

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (14a)

900 mg de aldehído dan como resultado en la reacción con (trifluorometil)-trimetilsilano de forma de modo análogo a la disposición 1.1 804 mg de alcohol 14a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór., 580, práct.: 580) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Disposición general de trabajo para separación simultánea de ter-butildimetilsililéter y éter metílico por medio de tricloruro de boro/yoduro de tetrabutilamonio (esquemas 2-8)

A una solución enfriada hasta -78° C del correspondiente esteroide y yoduro de tetrabutilamonio (1,5 equiv. por éter a separar, un equiv. adicional para cada grupo básico) en diclorometano (5 ml/mmol) se agrega gota a gota una cantidad correspondiente de tricloruro de boro (1,5 equiv. por éter a separar, un equiv. adicional para cada grupo básico). La solución de reacción se calienta lentamente hasta 0° C y se agita hasta la conversión total. Para elaborar se mezcla la preparación con agua helada y se agita durante aproximadamente durante 30 minutos, luego se mezcla con solución saturada de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se con-

centran. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna y se obtienen los correspondientes estradiolos.

11 β -[(R/S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10/-trien-3,17 β -diol (15a D1/2)

100 mg de esteroide 14a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 78 mg de una masa viscosa ligeramente amarilla que se manifestó como éter 3-metílico. A continuación se disuelve el éter 3-metílico en 2,7 ml de tolueno, la solución se enfría hasta 0° C y se agregan gota a gota 0,5 ml de hidruro de diisobutilaluminio. La solución de reacción se calienta a reflujo hasta la conversión total. Para elaborar se enfría solución hasta 0° C y se agrega gota a gota, de forma sucesiva, etanol (1 ml), etanol / agua (1:1, 2 ml), ácido clorhídrico semiconcentrado (2 ml). La separación de fases se realiza entre éter dietílico / agua y la fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado 62 mg de estratriendiol 15a como una masa viscosa incolora (GC-MS: m/z teór.: 452, práct.: 452) y mezcla de sus diastereoisómeros D1/D2.

La separación de los diastereoisómeros se realiza mediante HPLC preparativa (Chiralpak AD 250x10, n-heptano / 2-

propanol 9/1 v/v, 47 ml/mm) y se obtienen en cada caso 16 mg de los dos diastereoisómeros 15a D1 ($[\alpha]_D = 66^\circ$, cloroformo) y 15a D2 ($[\alpha]_D = 33^\circ$, cloroformo).

Por medio de análisis estructural con rayos se asignó al diastereoisómero 15aD1 die la configuración R y al diastereoisómero 15aD2 la configuración S en el centro epímero.

Ejemplo 2

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (14b)

500 mg de aldehído 9b dan como resultado en la reacción con (trifluorometil)-trimetilsilano de modo análogo a la disposición 1.1 292 mg de alcohol 14b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 594, práct.: 594) y mezcla de sus diastereoisómeros.

11 β -[(R/S)-7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15b D1/2)

90 mg de esteroide 14b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 56 mg de estratriendiol 15b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 466, práct.: 466) y mezcla de sus diastereoisómeros D1/D2. La separación de diastereoisómeros se realiza por medio de HPLC preparativa (Chiralcel CD 250x51, n-hexano / 2-propanol 9/1 v/v, 100 ml/min) y se obtienen 9 mg de diastereoisómero 15b D1 y 7 mg de diastereoisómero 15b D2.

Ejemplo 3

17 β -ter-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (14c)

360 mg de aldehído 9c dan como resultado en la reacción con (trifluorometil)-trimetilsilano de modo análogo a la disposición 1.1 370 mg de alcohol 14c como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 608, práct.: 608) y mezcla de sus diastereoisómeros.

11 β -[(R/S)-8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15c D1/2)

90 mg de esteroide 14c dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 78 mg de estratriendiol 15c como una espuma incolora (GC-MS: m/z (teór.: 466, práct.: 466) y mezcla de sus diastereoisómeros D1/2. La separación de diastereoisómeros se realiza por medio de HPLC preparativa (Chiralpak AD 250x60, n-hexano / etanol 95/5 v/v, 80 ml/min) y se obtienen 23 mg de diastereoisómero 15c D1 y 17 mg de diastereoisómero 15c D2.

Ejemplo 4

Disposición general de trabajo para la oxidación de alcoholes sustituidos con trifluorometilo (esquema 4)

A una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (6 equiv.) en diclorometano (5 ml/mmol) se agrega gota a gota a temperatura ambiente una solución del correspondiente alcohol (1 equiv.) en diclorometano (15 ml/mmol) y se agita hasta la conversión total. A continuación, la mezcla de reac-

ción se mezcla con agua y se agita aproximadamente 30 min. La separación de fases se lleva a cabo entre éter dietílico / agua y la fase acuosa se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) da como resultado las correspondientes cetonas.

6-[17 β -(ter-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-6-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]1,1,1-trifluorohexan-2-ona (16a)

312 mg de alcohol 14a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 4,1 252 mg de cetona 16a como una masa viscosa de color amarillo (GC-MS. m/z teór.: 578, práct.: 578).

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[6,6,6-trifluoro-5-trifluorometil-5-(trimetilsililoxi)hexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (17a)

200 mg de alcohol 16a dan como resultado en la reacción con (trifluorometil)-trimetilsilano de modo análogo a la disposición 1.1 200 mg del trimetilsililéter 17a estable según cromatografía en columna como una masa viscosa de color amarillo claro (GC-MS: m/z teór.: 720, práct.: 720). Éste se usa en la siguiente etapa sin realizar la reacción con

trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio.

11 β -[6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-(trifluorometil)hexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18a)

200 mg de esteroide 17a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 19 mg de estratriendiol 18a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 520, práct.: 520) junto con 46 mg de trimetilsililéter que no ha reaccionado y que se produjo como, el cual se convierte por medio de reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (compárese la disposición 1.1 / separación de trimetilsililéter) en el compuesto 18a (33 mg).

Ejemplo 5

7-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]-1,1,1-trifluoroheptan-2-ona (16b)

182 mg de alcohol 14b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 4.1 131 mg de cetona 16b como una masa viscosa de color amarillo (GC-MS: m/z teór.: 592, práct.: 592).

17 β -ter.-butildimetilsililoxi,3-metoxi-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-trifluorometil-6-(trimetilsililoxi)heptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (17b)

131 mg de alcohol 16b dan como resultado en la reacción con (trifluorometil)-trimetilsilano de modo análogo a la disposición 1.1 162 mg de trimetilsililéter 17b como una ma-

sa viscosa de color amarillo (GC-MS: m/z teor.: 734, práct.: 734). Éste se usa en la siguiente etapa sin realizar la reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio.

11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxí-6-(trifluorometil)heptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18b)

161 mg de esteroide 17b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 57 mg del trimetilsililéter que no ha reaccionado. 37 mg del trimetilsililéter dan como resultado en la reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (compárese la disposición 1.1/ separación de trietilsililéter) 20 mg de estratriendiol 18b como espuma incolora (GC-MS: m/z, teor.: 534, práct.: 534).

Ejemplo 6

8-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]-1,1,1-trifluorooctan-2-ona (16c)

200 mg de alcohol 14c dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 4.1 138 mg de cetona 16c como una masa viscosa de color amarillo (GC-MS: m/z teor.: 606, práct.: 606).

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-trifluorometil-7-(trimetilsililoxi)octil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (17c)

135 mg de alcohol 16c dan como resultado en la reacción con (trifluorometil)-trimetilsilano de modo análogo a la

disposición 1.1 159 mg de trimetilsililéter 17c como una masa viscosa de color amarillo (GC-MS: 15 m/z teór.: 748, práct.: 748). Éste se usa en la siguiente etapa sin llevar a cabo la reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio.

11 β -[6,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)octil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18c)

155 mg de esteroide 17c dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 57 mg del trimetilsililéter que no ha reaccionado, dando en la reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (compárese la disposición 1.1 / separación de trimetilsililéter) 45 mg de estratriendiol 18c como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór. 548, práct. 548).

Ejemplo 7

Disposición general de trabajo para convertir los aldehídos 9a-b con pentafluoretil-litio (esquema 5)

A una solución 1 M de yoduro de hentafluoroetilo (10 equiv. respecto del compuesto de carbonilo) en tetrahidrofurano se agrega gota a gota a -78°C n-butil-litio (1,6 M en hexano, 1 equiv.) y la solución se agita a -78°C durante 1 hora. Luego se agrega gota a gota a esta temperatura una solución del correspondiente compuesto de carbonilo en tetrahidrofurano (5 ml/mmol). La solución de reacción se calienta lentamente y se agita hasta la conversión total. Para

elaborar se mezcla la solución de reacción con solución saturada de cloruro de amonio y se extrae varias veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado los correspondientes alcoholes sustituidos con pentafluoroetilo.

17 β -ter-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trieno (19a)

55 mg de aldehído 9a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 7,1 61 mg de alcohol 19a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 630, práct.: 630) y mezcla de sus diastereoisómeros.

11 β -[(R/S)-7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (20a D1/2)

60 mg de esteroide 19a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1,2 26 mg de estratriendiol 20a D1/2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 502, práct.: 502) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 8

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (19b)

45 mg de aldehído 9b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 7.1 47 mg de alcohol 19b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 644, práct.: 644) y mezcla de sus diastereoisómeros

11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (20b D1/2)

45 mg de esteroide 19b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 16 mg de estra-triendiol 20b D1/2 como una espuma incolora (GC-MS. m/z teór.: 516, práct.: 516) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 9

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-11 β [(R/S)-8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-trimetilsililoxiocetil]-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (21a)

60 mg de aldehído 9a dan como resultado en la reacción con (heptafluoropropil)-trimetilsilano de modo análogo a la disposición 1.1 81 mg del trimetilsililéter estable 21a como una espuma incolora (GC-MS. m/z teór.: 752, práct.: 752) y mezcla de sus diastereoisómeros. Éste se usa en la siguiente etapa sin llevar a cabo una reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio.

11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (22a D1/2)

80 mg de esteroide 21a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1,2 27 mg de estra-

triendiol 223 D1/2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 552. práct.: 552) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 10

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-11 β -[(FUS)-9,9,9,8,8,1,7-heptafluoro-6 trimetilsililoxinonil]-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(50)-trieno (21b)

70 mg de aldehído 9b dan como resultado en la reacción con (heptafluoropropil)-trimetilsilano de modo análogo a la disposición 1.1 94 mg del trimetilsililéter estable 21b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 766, práct.: 766) y mezcla de sus diastereoisómeros. Éste se usa en la siguiente etapa sin haber llevado a cabo la reacción con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio.

11 β -[(R/S)-9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien- 3,17 β -diol (22b D1/2)

94 mg de esteroide 21b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 41 mg de estra-triendiol 22b D1/2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 566, práct.: 566) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 11

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-7,7,6-trifluoro-5-trimetilsililoxihept-6-enil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (23a)

La síntesis de 1,1,2-trifluoro-2-trimetilsililetileno se realiza de modo análogo al procedimiento descrito en la

bibliografía [J. Fluorine Chem. 2003. 121. 75-77] a partir de 1-bromo-1,2,2-trifluoreteno, cinc y cloruro de trimetilsililo.

60 mg de aldehído 9a dan como resultado en la reacción con 1,1,2-trifluoro-2-trimetilsililetileno de modo análogo a la disposición 1.1 77 mg del trimetilsililéter 23a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor.: 664, práct.: 664) y mezcla de sus diastereoisómeros. Éste se usa en la siguiente etapa sin posterior purificación.

11B-[(R/S)-7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-17B-diol (24a D1/2)

A una solución de 77 mg de sililéter 23a en 4 ml de acetona se agregan a temperatura ambiente 0,16 ml de ácido clorhídrico al 10 %. La solución de reacción se agita hasta la conversión total a temperatura ambiente y se mezcla con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La separación de fases se realiza entre acetato de etilo / agua. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo obtenido de esta manera se filtra sobre gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo) y se concentra nuevamente. La espuma incolora obtenida se disuelve en 1 ml de tolueno a 0°C, se agregan gota a gota 0,15 ml de hidruro de diisobutilaluminio y la solución de reacción se calienta a reflujo hasta la conversión total. Tras enfriar hasta 0°C,

la mezcla de reacción se mezcla de forma sucesiva con 0,5 ml de etanol, 0,5 ml de etanol/agua (1:1) y 0,5 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado y se agita durante aproximadamente 30 minutos. La separación de fases se realiza entre éter dietílico/agua. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo) da como resultado 14 mg de estratriendiol 24a D1/2 como una espuma incolora (GC-MS; m/z teor.; 464, práct.: 464) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 12

17 β -ter.-butildimetilsililsililoxi-3-metoxi-11 β -[(R/S)-8,8,7-trifluoro-6-trimetilsililoxioct-7-enil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (23b)

80 mg de aldehído 9b dan como resultado en la reacción con 1,1,2-trifluoro-2-trimetilsililetileno de modo análogo a la disposición 1.1 95 mg del trimetilsililéter 23b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor.: 678, práct.: 678) y mezcla de sus diastereoisómeros. Éste se usa en la siguiente etapa sin posterior purificación.

11 β -[(R/S)-8,8,7-trifluoro-6-hidroxioc-7-enil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (24b D1/2)

95 mg de aldehído 23b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 112 22 mg del trimetilsili-

léter 24b D1/2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór. 478, práct.: 478) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 13

Disposición general de trabajo para la conversión de un aldehído o una cetona con metil-litio

A una solución enfriada a -78° C del correspondiente compuesto de carbonilo (1 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml/mmol) se agrega gota a gota un exceso de metil-litio (5-10 equiv, 1,6 M en éter dietílico) y la solución de reacción se agita a esta temperatura hasta la conversión total. Para elaborar se mezcla la solución de reacción con solución saturada de cloruro de amonio / agua / éter dietílico, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna (ciclohexano/ acetato de etilo) da como resultado los correspondientes alcoholes sustituidos con metilo como espumas incoloras.

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-11 β -[(R/S)-5-hidroxihexil]-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trieno (25a)

200 mg de aldehído 9a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 13.1 120 mg de alcohol 25a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 526, práct.: 526) y mezcla de sus diastereoisómeros.

11 β -[(R/S)-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26a D1/2)

133
7/6 132

25 mg de esteroide 25a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1,2 8 mg de estratriendiol 26a D1/2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor.: 398, práct.: 398) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 14

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-11 β -[(R/S)-6-hidroxiheptil]-3-metoxi-8-vinil-estra,1,3,5(10)-trieno (25b)

155 mg de aldehído 9b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 13.1 100 mg de alcohol 25b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor. 540, práct.: 540) y mezcla de sus diastereoisómeros.

11 β -[(R/S)-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26b D1/2)

25 mg de esteroide 25b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 10 mg de estratriendiol 26b D1/2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor.: 412, práct.: 412) y mezcla de sus diastereoisómeros.

Ejemplo 15

6-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]-hexan-2-ona (27a)

58 mg de clorocromato de piridinio y 58 mg de Celita se disponen en 0,5 ml de diclorometano, se agrega gota a gota una solución de 95 mg de alcohol 25a en 0,9 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la conversión total. Acto seguido se filtra la mezcla

de reacción sobre Celita y gel de sílice y se concentra el filtrado. Esto da como resultado 81 mg de cetona 273 como una masa viscosa de color amarillo claro (GC-MS: m/z teór.: 524, práct.: 524), que se usa sin posterior purificación en la siguiente reacción.

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[5-metil-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trieno (28a)

75 mg de cetona 27a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 13.1 45 mg de alcohol 28a como espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 540, práct.: 540).
11 β -[5-metil-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (29a)

40 mg de esteroide 28a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 22 mg de estra-triendiol 29a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 412, práct.: 412).

Ejemplo 16

7-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-etoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]-heptan-2-ona (27b)

70 mg de alcohol 25b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 15.1 56 mg de cetona 27b como una espuma de color amarillo (GC-MS: m/z teór.: 538, práct.: 538), que se usa en la siguiente reacción sin posterior purificación.

17 β -ter.-butildimetilsililoxi-3-metoxi-11 β -[6-metil-6-

hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-tieno (28b)

53 mg de cetona 27b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 13.1 30 mg de alcohol 28b como una espuma incolora (GC-MS. m/z teór.: 554, práct.: 554).
11 β -[6-metil-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (29b)

26 mg de esteroide 28b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 9 mg de estratriendiol 29b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 426, práct.: 426).

Ejemplo 17

11 β -(5-bromopentil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30a)

1,55 g de esteroide 10 dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1,2 836 mg de estratriendiol 30a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 446, práct.: 446).

Disposición general de trabajo para introducir un grupo amino (esquema 7)

Se disuelve una cantidad correspondiente de bromuro en N,N-dimetilformamida (5 ml/mmol), se mezcla con un exceso de la correspondiente amina y se agita a temperatura ambiente (eventualmente a 40° C) hasta la conversión total. La separación de fases se lleva a cabo entre acetato de etilo / agua y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de

etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo / metanol como eluyentes y se obtienen las correspondientes aminas.

11 β -[5-(metilamino)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31a)

258 mg de bromuro 30a dan como resultado en la reacción con metilamina (40% en agua, 2 ml/mmol) de modo análogo a la disposición 17.2 161 mg de amina 31a como sólido incoloro (GC-MS: m/z teór.: 397, práct.: 397).

Ejemplo 18

11 β -[5-(bimetilamino)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (32a)

30 mg de bromuro 30a dan como resultado en la reacción con dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 10 equivalentes) de modo análogo a la disposición 17.2 12 mg de amina 32a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór. 411, práct.: 411).

Ejemplo 19

11 β -[5-pirrolidin-1-il)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (33a)

30 mg de bromo 30a dan como resultado en la reacción con pirrolidina (10 equivalentes) de modo análogo a la disposición 17.2 23 mg de amina 33a como una espuma incolora

(GC-MS: m/z teór.: 437, práct.: 437).

Ejemplo 20

11 β -[5-(1-piperidil)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (34a)

50 mg de bromuro 30a dan como resultado en la reacción con piperidina (10 equivalentes) de modo análogo a la disposición 17,2 41 mg de amina 34a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 451, práct.: 451)

Ejemplo 21

11 β -(5-Morfolinopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (35a)

30 mg de bromuro 30a dan como resultado en la reacción con morfolina (10 equivalentes) de modo análogo a la disposición 17.2 10 mg de amina 35a como espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 453, práct.: 453).

Ejemplo 22

Disposición general de trabajo para introducir una cadena de alquilo polifluorada en las aminas 31a-b (esquema 7)

Se disuelve una cantidad correspondiente de amina en N,N-dimetilformamida (5 ml/mmol), se agrega gota a gota una solución del correspondiente tosilato (1,5 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (5 ml/mmol) y se agregan 20 equivalentes de carbonato de sodio. Acto seguido, se agita la mezcla de reacción durante 8 horas a 40° C. Para elaborar se realiza una separación de fases entre acetato de etilo / agua y

81 137
138

la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de sílice con una mezcla de cloroformo / metanol como eluyentes y se obtienen las correspondientes aminas terciarias, además de material de partida que no ha reaccionado.

11B-(5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (36a)

32 mg de amina 31a dan como resultado en la reacción con 8,8,9,9,9-pentafluorononiltosilato de modo análogo a la disposición 22,1 16 mg de amina 36a como cristales incoloros (GC-MS: m/z teor.: 613, práct.: 613).

Ejemplo 23

11B-(5-[(7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononil)metilamino]pentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (37a)

31 mg de amina 31a dan como resultado en la reacción con 7,7,0,8,9,9,9-heptafluorononiltosilato de modo análogo a la disposición 22.1 22 mg de amina 37a como cristales incoloros (GC-MS: m/z teor.: 649, práct.: 649).

Ejemplo 24

Disposición general de trabajo para acilar las aminas 31a-b (esquema 7)

Se disuelve una correspondiente cantidad de amina en

etanol (5 ml/mmol), se agrega gota a gota una solución del éster de N-succinimida del correspondiente ácido carboxílico (2 equivalentes) en etanol (5 ml/mmol) y se adicionan 4 equivalentes de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. A continuación se agita la mezcla de reacción hasta la conversión total a temperatura ambiente. Para elaborar se realiza una separación de fases entre acetato de etilo / agua y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de sílice con una mezcla de ciclohexano / acetato de etilo como eluyente y se obtienen las correspondientes amidas.

11 β -(5-[metil(octanoil)amino]pentil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (38a)

9 mg de amina 31a dan como resultado en la reacción con éster de N-succinimidilo de ácido octanoico de modo análogo a la disposición 24.1 10 mg de amina 38a como cristales incoloros [LC-MS: m/z teór.: 523, práct.: 524 (M+H)⁺].

Ejemplo 25

11 β -(6-clorohexil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30b)

975 mg de esteroide 13 dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 424 mg de 30b de una espuma incolora que, además del compuesto de cloro (GC-

140
88 139

MS: 61%, m/z teór.: 416. práct.: 416) contiene el correspondiente compuesto de bromo (GC-MS: 17%, m/z teór.: 460, práct.: 460).

11 β -[6-(metilamino)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31b)

155 mg de mezcla de producto 30b dan como resultado en la reacción con metilamina (40 % en agua, 3 ml/mmol) agregando carbonato de sodio de modo análogo a la disposición 17.2 152 mg de amina 31b como sólido incoloro (GC-MS: m/z teór.: 411, práct.: 411).

Ejemplo 26

11 β -[6-(dimetilamino)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (32b)

33 mg de mezcla 30b dan como resultado en la reacción con dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano, 10 equivalentes) agregando carbonato de sodio de modo análogo a la disposición 17.2 30 mg de amina 32b como espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 425, práct.: 425).

Ejemplo 27

11 β -[6-(Pirrolidin-1-il)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (33b)

32 mg de mezcla 30b dan como resultado en la reacción con pirrolidina (10 equivalentes) agregando carbonato de sodio de modo análogo a la disposición 17.2 33 mg de amina 33b como una espuma incolora (GC-MS:m/z teór.:451, práct.: 451).

~~84~~ ~~140~~
141

Ejemplo 28

11 β -[6-(1-Piperidil)hexil]-8-vinilestra,1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (34b)

34 mg de mezcla 30b dan como resultado en la reacción con piperidina (10 equivalentes) agregando carbonato de sodio de modo análogo a la disposición 17,2 40 mg de amina 34b como una espuma incolora (GC-MS: teor.: 465, práct.: 465).

Ejemplo 29

11 β -(6-Morfolinohexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (35b)

32 mg de mezcla 30b dan como resultado en la reacción con morfina (10 equivalentes) agregando carbonato de sodio de modo análogo a la disposición 17.2 32 mg de amina 35b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor.: 467, práct.: 467).

Ejemplo 30

11 β -{6-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]hexil}-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (36b)

39 mg de amina 31b dan como resultado en la reacción con 8,6,9,9,9-pentafluorononiltosilato de modo análogo a la disposición 22,1 22 mg de amina 36b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teor.: 627, práct.: 627).

Ejemplo 31

11 β -{6-[(7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononil)metilamino]hexil}-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (37b)

39 mg de amina 31b dan como resultado en la reacción

con 7,7,8,8,9,9,9-heptafluorononiltosilato de modo análogo a la disposición 22.1 21 mg de amina 37b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 563, práct.: 663).

Ejemplo 32

11 β -{6-[metil(octanoil)amino]hexil}-vinil-estra-7,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (38b)

10 mg de amina 31b dan como resultado en la reacción con éster de N-succinimidilo de ácido octanoico de modo análogo a la disposición 24.1 10 mg de amina 38b como cristales incoloros [LC-MS: m/z teór.: 537, práct.: 538 (M+H)⁺].

Ejemplo 33

Disposición general de trabajo para oxidar los aldehídos 9a-b (esquema 8)

Se disuelve una cantidad correspondiente de aldehído en ter-butanol (5 ml/mmol). Se agregan gota a gota, uno tras otro, 2-metilbut-2-eno (1 ml/mmol) así como una solución de clorito de sodio (11 equiv) y dihidrato de hidrógeno-fosfato de sodio (11 equiv.) en agua (1 ml/mmol). A continuación se agita la mezcla de reacción hasta la conversión total a temperatura ambiente. Para elaborar se realiza una separación de fases entre éter dietílico / agua, la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico al 5 % a un valor pH de 2, se satura con cloruro de sodio y se extrae varias veces con éter dietílico. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de mag-

nesio y se concentra. La purificación por cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de sílice con una mezcla de ciclohexano / acetato de etilo como eluyentes y se obtienen los correspondientes ácidos carboxílicos.

Ácido 5-[17β-(ter-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-11β-il]valeriánico (39a)

195 mg de aldehído 9a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 33,1 136 mg de ácido carboxílico 39a como cristales incoloros [LC-MS: m/z teór.: 526, práct.; 527 (M+H)⁺].

Disposición general de trabajo para convertir los ácidos carboxílicos 39a-b en las amidas 40a-b (esquema 8)

Se disuelve una cantidad correspondiente de ácido carboxílico en diclorometano (10 ml/mmol) y se enfría hasta -10°C. Se agregan gota a gota, uno tras otro, N-metilmorfolina (4 equiv.), cloroformiato de isobutilo (4 equiv.) y después de otros 30 minutos n-butilmetilamina (6 equiv.). Luego se agita la mezcla de reacción hasta la conversión total a temperatura ambiente. Para elaborar se realiza una separación de fases entre diclorometano / solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae varias veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. La purificación con cromatografía en columna se lleva a cabo en gel de síli-

ce con una mezcla ciclohexano / acetato de etilo como eluyentes y se obtienen las correspondientes amidas.

N-n-butil-N-metil-5-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]valeramida (40a)

130 mg de ácido carboxílico 39a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 33.2 81 mg de amida 40a como una espuma incolora [LC-M5: m/z teór.: 595, práct.: 596 (M+H)⁺].

N-n-butil-N-metil-5-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]valeramida (41a)

80 mg de amida 40a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 31 mg de estratriendiol 41a como una espuma incolora [LC-M6: m/z teór.: 467, práct.: 468 (M+H)⁺].

Ejemplo 34

Ácido 6-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]caproico (39b)

150 mg de aldehído 9b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 33.1 108 mg de ácido carboxílico 39b como cristales incoloros [LC-MS, m/z teór.: 540, práct.: 541 (M+H)⁺].

N-n-butil-N-metil-6-[17 β -(ter.-butildimetilsililoxi)-3-metoxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -il]capronamida (40b)

105 mg de ácido carboxílico 39b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 33.2 63 mg de

amida 40b como una espuma incolora [LC-MS: m/z teór.: 609, práct.: 610 (M+H)⁺].

N-n-butil-N-metil-6-[3,17β-dihidroxi-B-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11β-il]capronamida (41b)

60 mg de amida 40b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 28 mg de estratriendiol 41b como una espuma incolora [LC-MS: m/z teór.: 481, práct.: 482 (M+H)⁺].

Ejemplo 35

11β-(5-tiocianatopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (42) (esquema 7)

A una solución de 13 mg de bromuro 30a en 0,3 ml de N,N-dimetilformamida se agregan de forma sucesiva 8,4 mg de rodanuro de potasio y 32 mg de yoduro de tetrabutilamonio y la solución de reacción se agita luego a temperatura ambiente hasta la conversión total. Para elaborar se realiza una separación de fases por medio de acetato de etilo / agua y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo) y da como resultado 9 mg de rodanuro 42 como una espuma incolora [LC-MS: m/z teór.: 425, práct.: 426 (M+H)⁺].

Ejemplo 36

88 ~~145~~
146

6-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -
11]capronitrilo (43a) (esquema 2)

16 mg de esteroide 11a dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 7 mg de estratriendiol 43a como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 393, práct. 393).

Ejemplo 37

7-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -
11]heptanitrilo (43b)

22 mg de esteroide 11b dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 1.2 12 mg de estratriendiol 43b como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 407, práct.: 407).

Ejemplo 38

Disposición general de trabajo para la oxidación de Oppenauer de los grupos 17 β -hidroxi

A una solución del correspondiente alcohol (1 equiv.) en tolueno (20 ml/mmol) se agregan de forma sucesiva ciclohexanona (50 equiv.) e isopropilato de aluminio (10 equiv.). La solución de reacción se calienta luego a reflujo a temperatura ambiente hasta la conversión total. Para elaborar, la solución de reacción se acidifica a temperatura ambiente con ácido clorhídrico 1 N y las fases se separan por medio de éter dietílico / agua. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato

de magnesio, se separan el éter dietílico y el tolueno en el evaporador rotativo al vacío y se destila azeotrópicamente la cantidad restante de solvente con agua. El residuo obtenido de esta manera se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano / acetato de etilo) y se obtienen las correspondientes 17-cetonas.

3-hidroxi-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (44a D1)

50 mg de alcohol 15a D7 dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 38.1 40 mg de cetona 44a D1 como una espuma incolora (GC-MS. m/z teór.: 450, práct.: 450).

17 α -metil-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45a D1)

39 mg de cetona 44a D1 dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 13.1 30 mg de alcohol 45a D1 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 466, práct.: 466).

Ejemplo 39

3-Hidroxi-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (44a D2)

50 mg de alcohol 15a D2 dan como resultado en la reacción de modo análogo a la disposición 36.1 42 mg de cetona 44a D2 como una espuma incolora (GC-MS. m/z teór.: 450, práct.: 450).

17 α -metil-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45a D2)

2a mg de cetona 44a D2 dan como resultado en la reac-
ción de modo análogo a la disposición 13.1 19 mg de alcohol
45a D2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 466,
práct.: 466).

Ejemplo 40

3-hidroxi-11 β -(7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil)-8-vinil-
estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (44b D1)

35 mg de alcohol 15b D1 dan como resultado en la reac-
ción de modo análogo a la disposición 38.1 27 mg de cetona
44b D1 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 464,
práct.: 464).

17 α -metil-11 β -(7,7,7-trifltor-6-hidroxiheptil)-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45b D1)

25 mg de cetona 44b D1 dan como resultado en la reac-
ción de modo análogo a la disposición 13,1 20 mg de alcohol
45b D1 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 480,
práct.: 480).

Ejemplo 41

3-hidroxi-11 β -(7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil)-8-vinil-
estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (44b D2)

35 mg de alcohol 15b D2 dan como resultado en la reac-
ción de modo análogo a la disposición 38,1 25 mg de cetona
44b D2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 464,

82 148
149

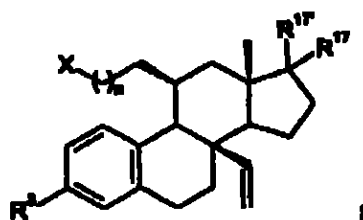
práct.: 464).

17 α -metil-11 β -(7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil)-8-vinil-
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (45b D2)

23 mg de cetona 44b D2 dan como resultado en la reac-
ción de modo análogo a la disposición 13.1 18 mg de alcohol
45b D2 como una espuma incolora (GC-MS: m/z teór.: 480,
práct.: 460).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general I

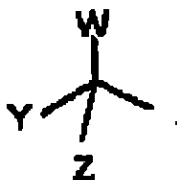


en donde significan

R^3 un grupo $R^{19}-O-$, $R^{20}SO_2-O-$, $-O-C(O)R^{21}$;

n 3, 4, 5

X un grupo de la fórmula II



II

en donde significan

Z y W de modo independiente entre sí, R^{19} ,

o

Z y W juntos un átomo de oxígeno,

Y $-OR^{19}$, $-CN$, $-SCN$, un átomo de halógeno, R^{20} , $R^{20}SO_2-$
 $O-$;

o

Y R^{19} o R^{20} , cuando Z y W representan juntos un átomo
de oxígeno;

R^{17} y $R^{17'}$ juntos un átomo de oxígeno, un grupo $-CR^{23}R^{24}$,

en donde significan

R^{23} y R^{24} de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un halógeno,

o

R^{17} hidrógeno, $-OR^{19}$ o halógeno;

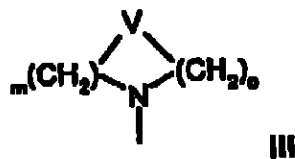
$R^{17'}$ R^{19} , $-OR^{19}$, halógeno, $R^{20}SO_2-O-$, $-C(O)R^{21}$ u $-O-C(O)R^{21}$;

R^{19} un átomo de hidrógeno,

un radical de la fórmula $C_pF_qH_r$ con $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$; $q > 1$ y $q+r = 2p+1$;

un grupo alquilo C_1-C_6 no ramificado o un grupo alquilo C_3-C_6 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con un radical fenilo, un grupo (cicloalquil C_3-C_6)-alquilenos C_1-C_4 , un grupo alquenilo C_2-C_5 ramificado o no ramificado, un grupo alquinilo C_2-C_5 o un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril-alquilenos C_1-C_4 -, heteroaril-alquilenos C_1-C_4 insustituido o sustituido;

R^{20} un grupo $R^{21}R^{22}N$: un grupo $-C(NOR^{19})H$ o un grupo de la fórmula general III



en donde significan

V $-\text{CH}_2-$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o $=N-R^{25}$;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

en donde su suma significa

m + o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12;

R²¹ y R²² de modo independiente entre sí, R¹⁹;

R²⁵ R¹⁹, R²⁰SO₂- o un grupo acilo -C(O)R²¹.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque Y = -OH, -CN, -SCN, un halógeno o R²⁰.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque Y = R²⁰, cuando Z y W representan juntos un átomo de oxígeno.

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

Y es -OH, -CN, -SCN, un átomo de halógeno o R²⁰;

y

R¹⁷ y R^{17'} son juntos un átomo de oxígeno

o

R¹⁷ es hidrógeno, -OH;

R^{17'} es hidrógeno, -OH, grupo alquilo C₁-C₄, grupo alqueno C₂-C₃, un grupo alquino C₂-C₃ o un grupo trifluorometilo.

5. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

Y es R²⁰, cuando Z y W representan juntos un átomo

de oxígeno,

y

R¹⁷ y R^{17'} son juntos un átomo de oxígeno

o

R¹⁷ es hidrógeno, -OH;

R^{17'} es hidrógeno, -OH, grupo alquilo C₁-C₄, grupo alquénilo C₂-C₃, un grupo alquínilo C₂-C₃ o un grupo trifluorometilo.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, a saber

11β-[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (diastereoisómero 1),

11β-[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (diastereoisómero 2),

11β-[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (diastereoisómero 1),

11β-[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (diastereoisómero 2),

11β-[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (diastereoisómero 1),

11β-[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (diastereoisómero 2),

11β-[6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-(trifluorometil)hexil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17βdiol,

11β-[7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-(trifluorometil)heptil]-8-

vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)octil]-8-
 vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-
 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-
 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-
 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-
 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 11 β -[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinil-estra-
 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 11 β -[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinil-estra-
 1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxidecil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),

155
88 59

11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxi-decil]-8-vinil-
estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -(5-bromopentil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -[5-(metilamino)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -[5-(dimetilamino)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -[5-(pirrolidin-1-il)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(1-piperidil)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -(5-morfolinopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
diol,
11 β -(5-[metil(9,9,9,8,8-pentafluorononil)amino]pentil)-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-[(9,9,9,8,8,7,7-heptafluorononil)metilamino]pentil)-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-[metil(octanoil)amino]pentil)-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-cloroexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-(metilamino)hexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -(6-(dimetilamino)hexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,

156
155

11 β -[6-(pirrolidin-1-il)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[6-(1-piperidil)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(6-morfolinoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{6-[metil(9,9,9,8,8-pentafluorononil)amino]hexil}-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{6-[(9,9,9,8,8,7,7-heptafluorononil)metilamino]hexil}-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(6-[metil(octanoil)amino]hexil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(7-bromoheptil)-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(metilamino)heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(dimetilamino)heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(pirrolidin-1-il)heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(1-piperidil)heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(7-morfolinoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{7-[metil(9,9,9,8,8-pentafluorononil)amino]heptil}-8-

vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-[(9,9,9,8,8,7,7-heptafluorononil)metilamino]heptil)-
 8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
 11 β -(7-[metil(octanoil)amino]heptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-
 trien-3,17 β -diol,
 N-n-butil-N-metil-5-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-
 trien-11 β -il]valeramida,
 N-n-butil-N-metil-6-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-
 trien-11 β -il]capronamida,
 N-n-butil-N-metil-7-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-
 trien-11 β -il]oenantamida,
 11 β -(5-tiocianatopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol,
 11 β -(6-tiocianatohexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol,
 11 β -(7-tiocianatoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol,
 6-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -
 il]capronitrilo,
 7-[3,17 β -dihidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-11 β -
 il]oenantnitrilo,
 17 β -hidroxi-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-
 vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero
 1),
 17 β -hidroxi-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-

vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-5-(trifluorometil)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxi-6-(trifluorometil)heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxi-7-(trifluorometil)ocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

11 β -hidroxi-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluoro-5-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[8,8,8,7,7-pentafluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17β-hidroxi-11β-[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17β-hidroxi-11β-[9,9,9,8,8-pentafluoro-7-hidroxinonil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

11β-[5-(dimetilamino)pentil]-17β-hidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[5-(pirrolidin-1-il)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[5-(1-piperidil)pentil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-(5-morfolinopentil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

11β-[6-(dimetilamino)hexil]-17β-hidroxi-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[6-(pirrolidin-1-il)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-[6-(1-piperidil)hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

17β-hidroxi-11β-(6-morfolinohexil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,

11 β -[7-(dimetilamino)heptil]-17 β -hidroxi-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,
17 β -hidroxi-11 β -[7-(pirrolidin-1-il)heptil]-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,
17 β -hidroxi-11 β -[7-(1-piperidil)heptil]-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato,
17 β -hidroxi-11 β -(7-morfolinoheptil)-8-vinilestra-1,3,5(10)-
trien-3-il-sulfamato,
11 β -[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxi-oct-7-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxi-oct-7-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxi-non-8-enil]-8-vinil-estra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxi-non-8-enil]-8-vinilestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
11 β -[5-hidroxi-hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(diastereoisómero 1),
11 β -[5-hidroxi-hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(diastereoisómero 2),
11 β -[6-hidroxi-heptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -

diol (diastereoisómero 1),
 11 β -[6-hidroxiheptil]-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
 diol (diastereoisómero 2),
 11 β -[7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (diastereoisómero 1),
 11 β -[7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
 (diastereoisómero 2),
 11 β -[5-metil-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 11 β -[6-metil-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 11 β -[7-metil-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-
 3,17 β -diol,
 17 α -metil-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-
 vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 17 α -metil-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-
 vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-
 vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-
 vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),
 17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-6-hidroxiocetil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 1),
 17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinil-
 estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisóme-
ro 1),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,8,7,7,6,6-heptafluoro-5-hidroxiocetil]-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisóme-
ro 2),

17 β -hidroxi-11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisóme-
ro 1),

17 β -hidroxi-11 β -[9,9,9,8,8,7,7-heptafluoro-6-hidroxinonil]-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisóme-
ro 2),

17 β -hidroxi-11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-
hidroxidecil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato
(diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[10,10,10,9,9,8,8-heptafluoro-7-hidroxide-
cil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diaste-
reoisómero 2),

11 β -hidroxi-11 β -[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero
1),

17 β -hidroxi-11 β -[7,7,6-trifluoro-5-hidroxihept-6-enil]-8-
vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero
2),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxiocet-7-enil]-8-vi-

nilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[8,8,7-trifluoro-6-hidroxiect-7-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxinon-8-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-11 β -[9,9,8-trifluoro-7-hidroxinon-8-enil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[(R)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxihexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[(S)-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-hexil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

11 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[7,7,7-trifluoro-6-hidroxiheptil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 2),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisómero 1),

167 16A 463

ro 1),

17 β -hidroxi-17 α -metil-11 β -[8,8,8-trifluoro-7-hidroxiocetil]-
8-vinilestra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato (diastereoisóme-
ro 2).

7. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, así como un excipiente y/o vehículo de tolerancia farmacéutica.

8. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes que, además de al menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, también contienen al menos un compuesto seleccionado del grupo de antagonistas de GnRH, antagonistas de receptores de progesterona, mesoprogestinas, gestágenos o gestágenos selectivos de tejidos.

9. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para preparar un medicamento.

10. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 9 para la anticoncepción en la mujer.

11. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 9 para la anticoncepción en el hombre.

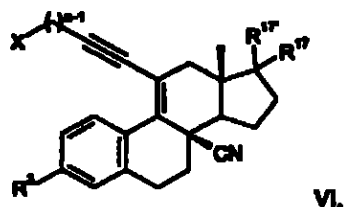
12. Uso de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas o malignas del ovario.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento de carcinomas de ovario.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento de tumores de células granulosas.

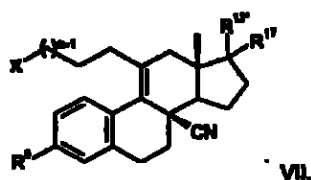
15. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque la función de otros órganos sensibles a los estrógenos como el útero, el hígado no se ve perjudicada.

16. Productos intermediarios de la fórmula general VI



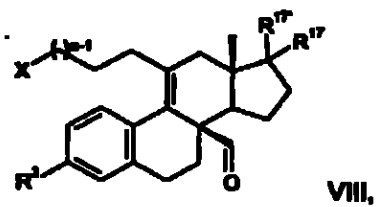
en donde los radicales X, R³, R¹⁷, R^{17'} y n tienen el mismo significado que el de la fórmula general I.

17. Productos intermediarios de la fórmula general VII



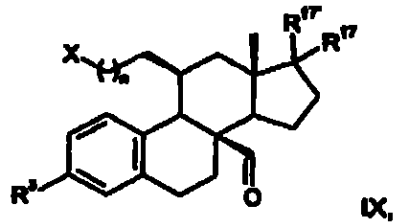
en donde los radicales X, R³, R¹⁷, R^{17'} y n tienen el mismo significado que el de la fórmula general I.

18. Productos intermediarios de la fórmula general VIII



en donde los radicales X , R^3 , R^{17} , $R^{17'}$ y n tienen el mismo significado que el de la fórmula general I.

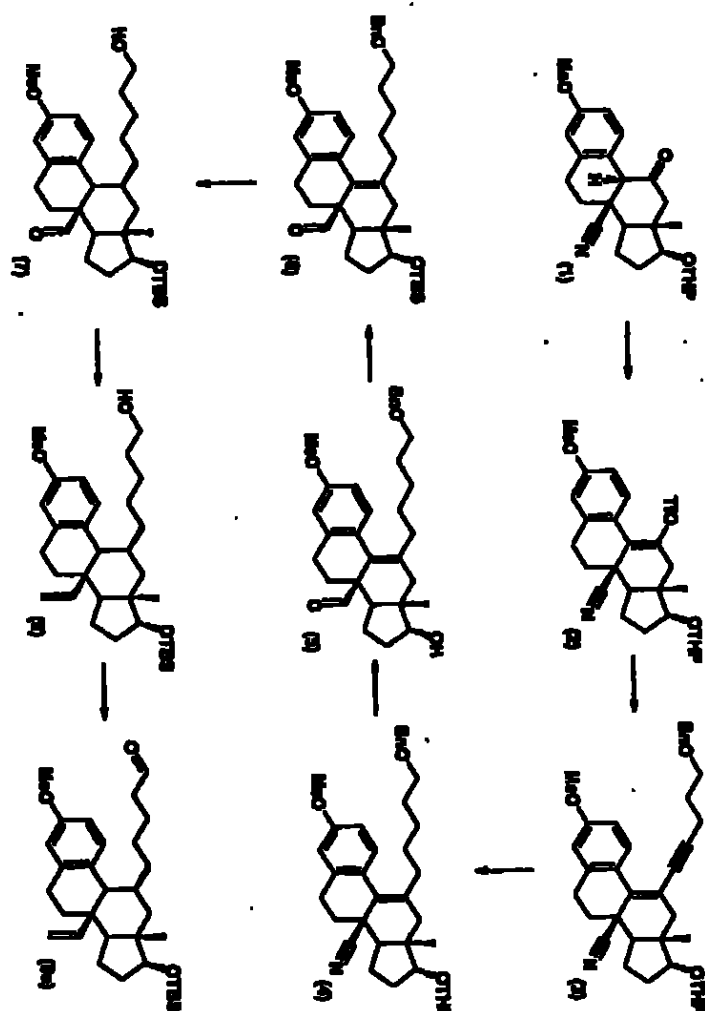
19. Productos intermediarios de la fórmula general IX



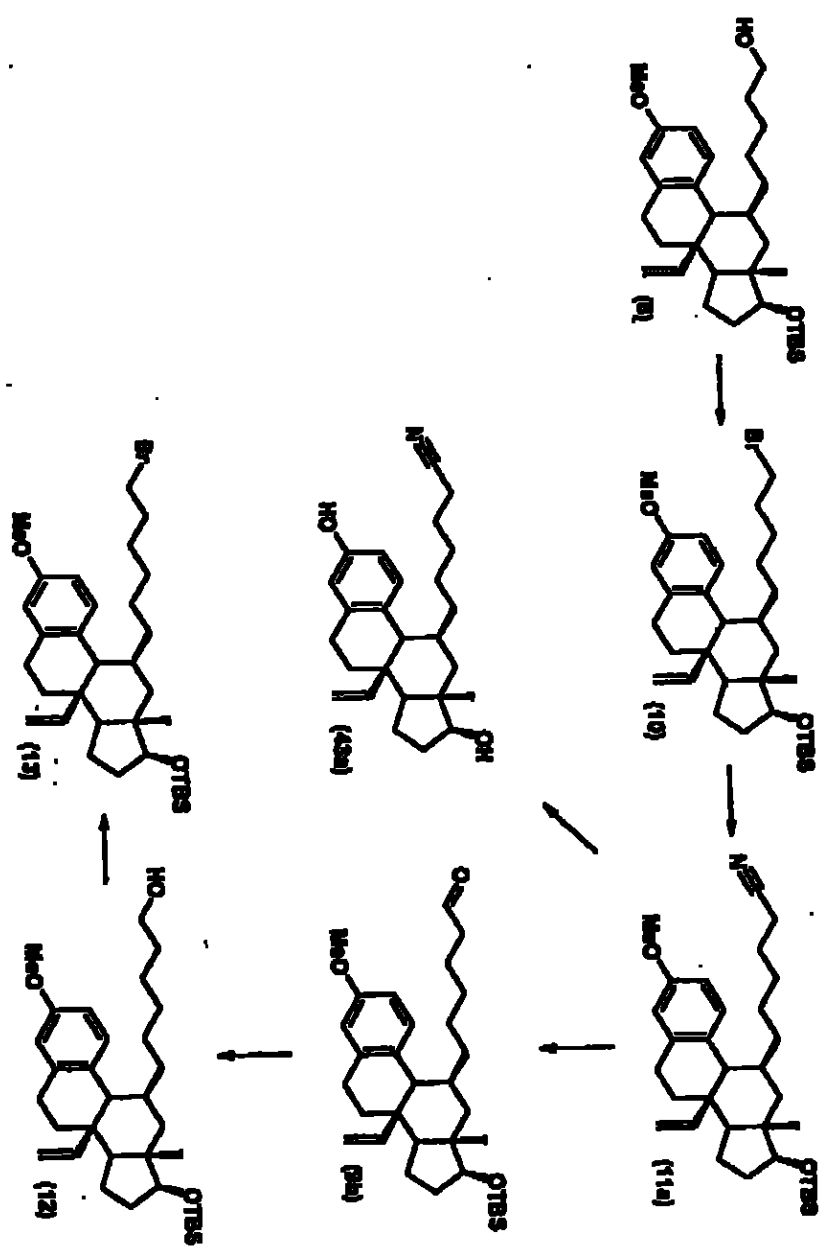
en donde los radicales X , R^3 , R^{17} , $R^{17'}$ y n tienen el mismo significado que el de la fórmula general I.

Esquemas de síntesis

Esquema 1

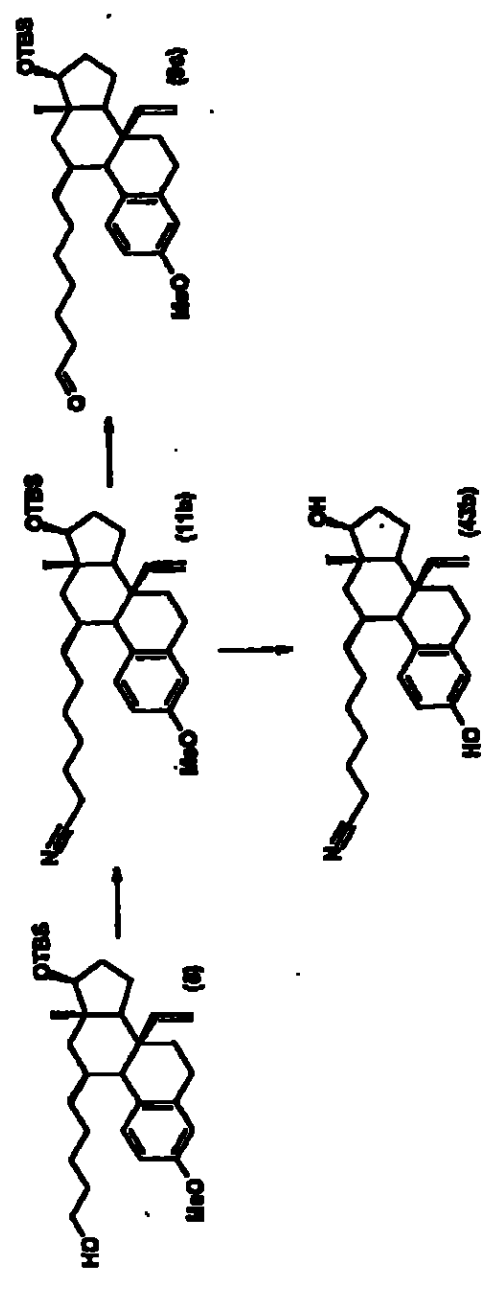


Esquema 2



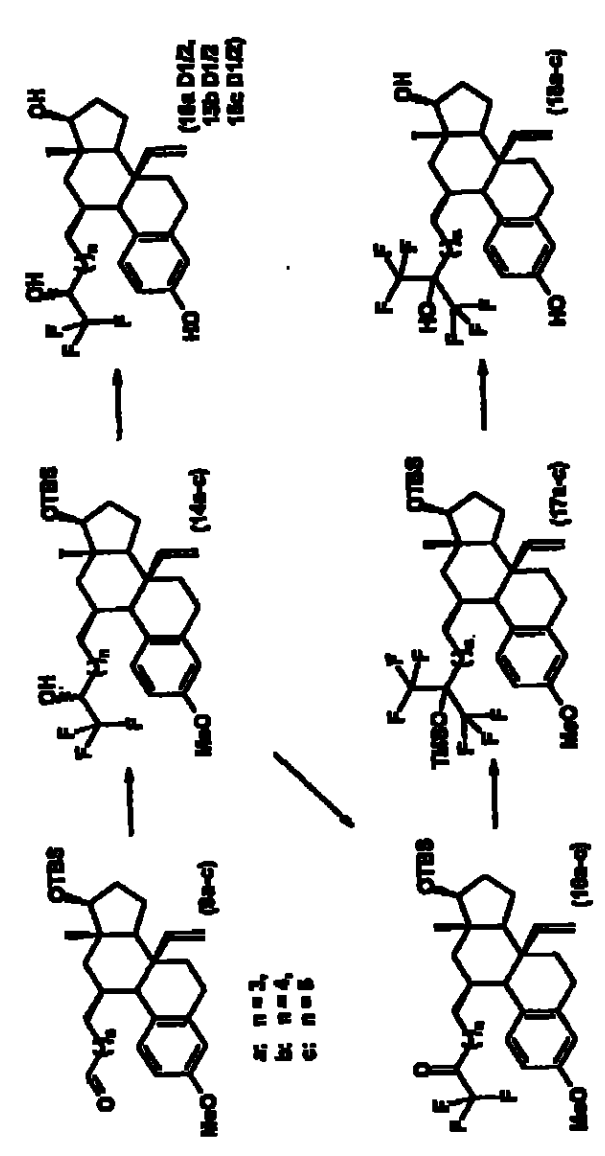
122 168 168

Esquema 3

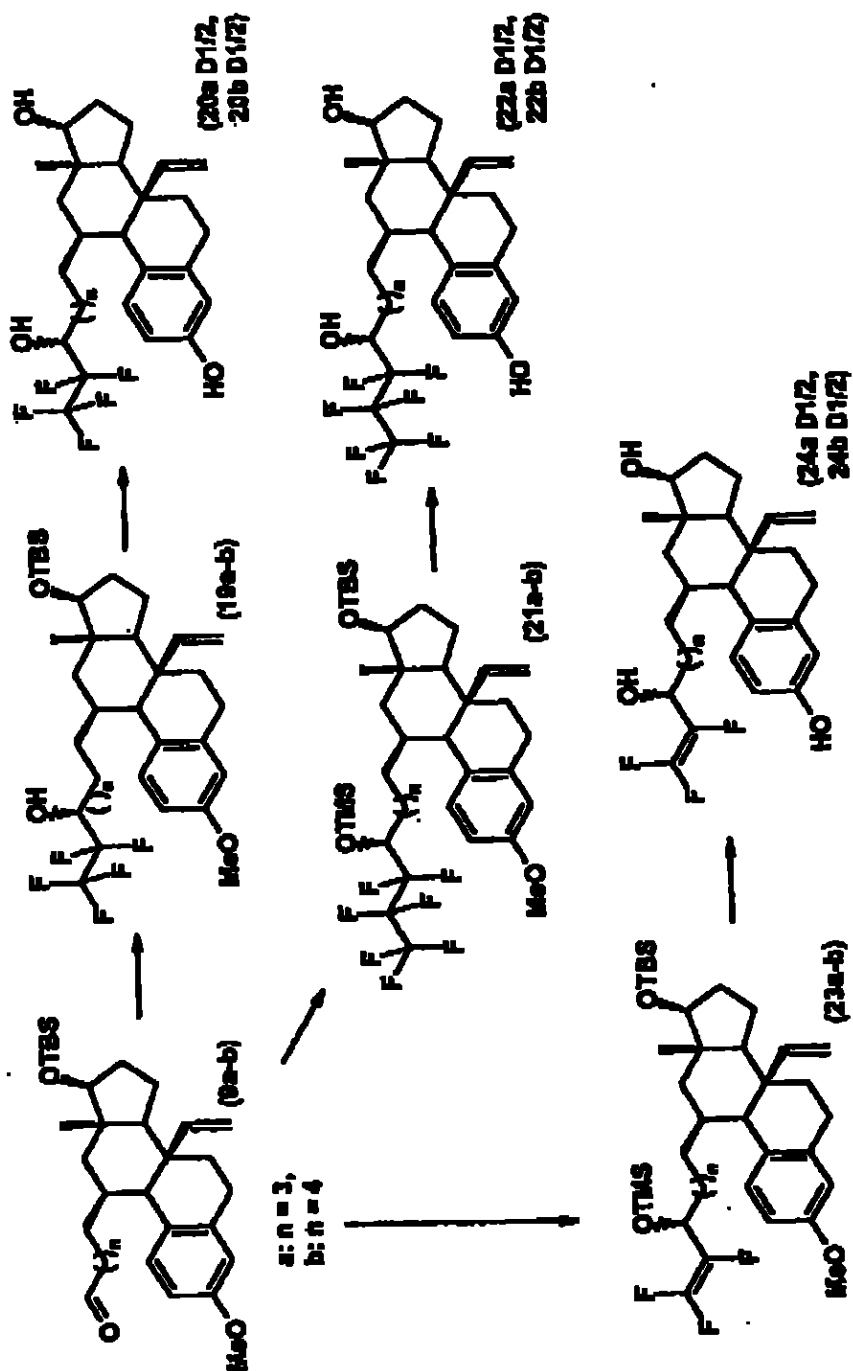


130
169

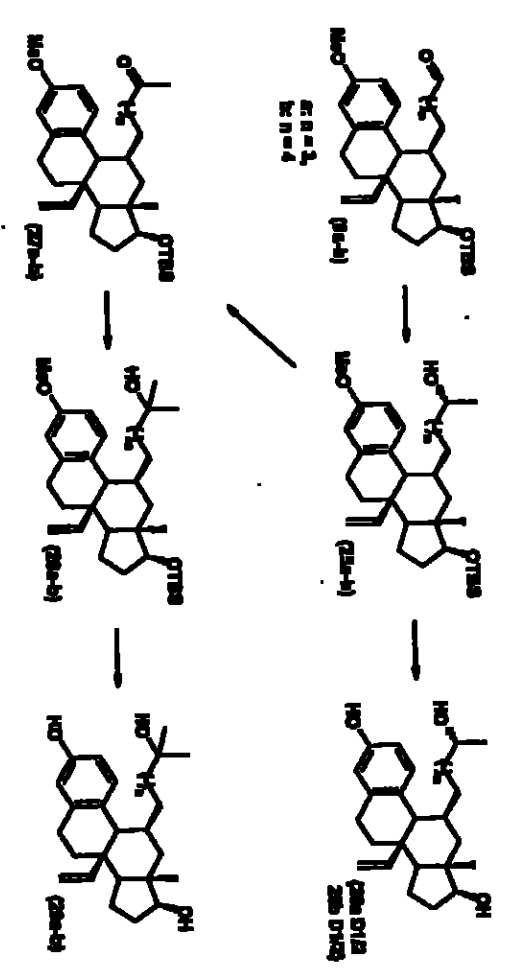
Esquema 4



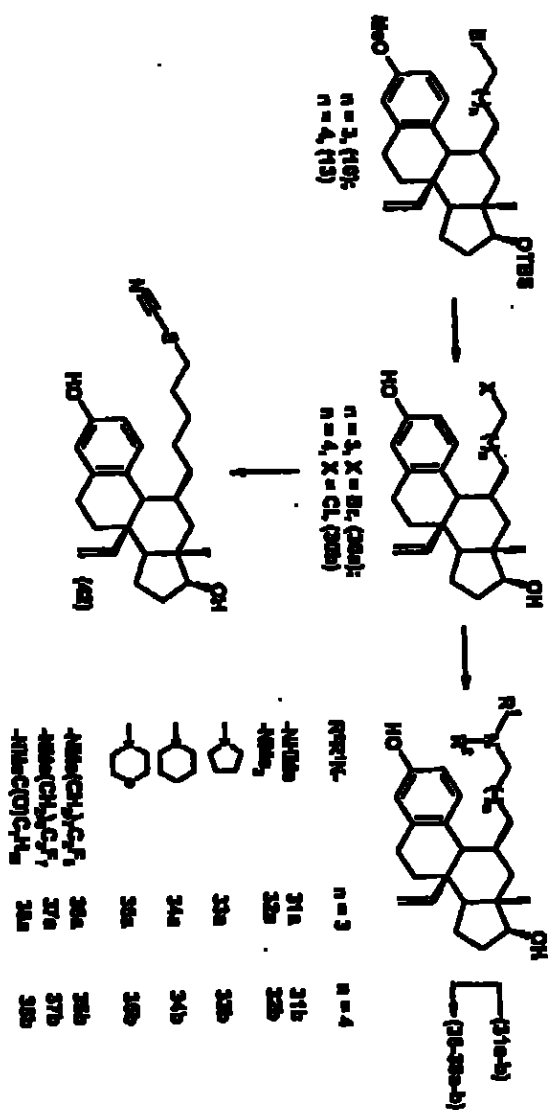
Esquema 5



Esquema 6

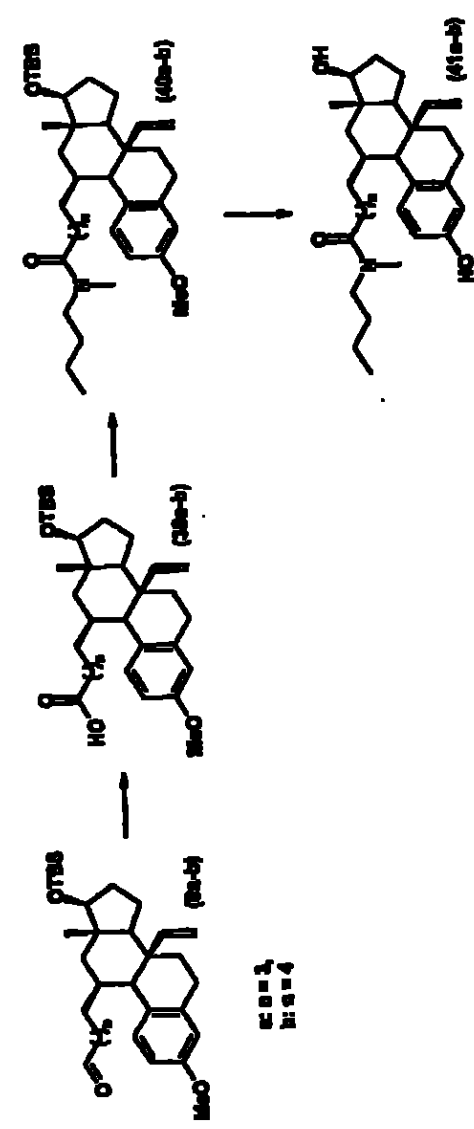


Esquema 7

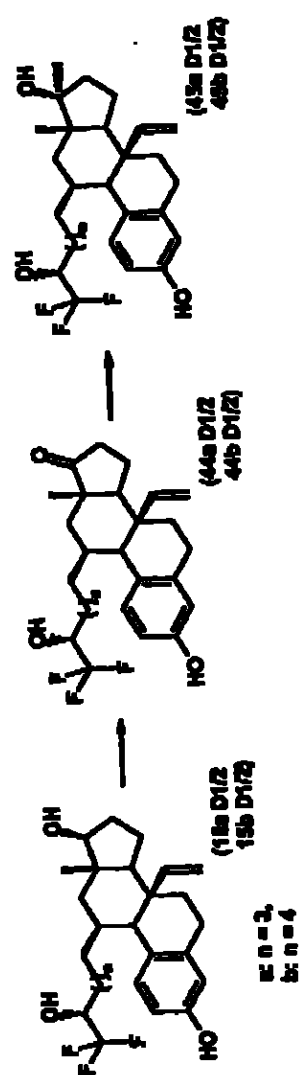


127 174
123

Esquema 8



Esquema 9



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
ACERCA DE LA PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente 53085AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416	
Referencia Internacional PCT/EP 2004/004088	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 18.04.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 22.04.2003
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C07J1/00		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

1. Este Informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
2. Este INFORME comprende, en total, 4 hojas, incluida esta carátula.
3. Además, este Informe posee ANEXOS; los mismos comprenden: a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas; aquí se trata de: ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente. b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) > en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).
4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☐ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial. IV ☐ Uniformidad Insatisfactoria de la Invención. V ☒ Determinación fundada según la regla 68.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación. VI ☐ Antecedentes definidos citados. VII ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional. VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 18.08.2004	Fecha de confección de este Informe 05.08.2005
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D-80299 Munich Tel. +49 89 2399-0, Tlx. 523858 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Friebe, F Tel: +49 89 2399-6552

126
177

Campo N° I. Fundamentos del Informe

1. Con respecto al idioma: el Informe se basa en la solicitud Internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto bajo este punto no se indique otra cosa.

☐ El informe se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma: ,
el que se trata del idioma de la traducción presentada a los siguientes efectos:

- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1(b))
☐ publicación de la solicitud Internacional (según regla 12.4)
☐ examen preliminar Internacional (según reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los componentes* de la Solicitud Internacional, el Informe se basa en:
(en el marco de este Informe, las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo de presentación como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" y no se adjuntan porque no contienen modificaciones):

Descripción, páginas

1 – 62 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1 – 19 en la versión presentada originalmente

Ilustraciones, hojas

1/9 – 9/9 en la versión presentada originalmente

☐ un protocolo de secuencias y/u otras tablas pertenecientes al mismo – ver campo suplementario referido al protocolo de secuencias

3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

- ☐ Descripción: página
☐ Reivindicaciones: N°
☐ Ilustraciones: hoja/figura
☐ Protocolo de secuencias (*indicaciones precisas*):
☐ tablas pertenecientes al protocolo de secuencias (*indicaciones precisas*):

4. ☐ Este Informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntadas y listadas a continuación, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados en el campo suplementario, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

- ☐ Descripción: página
☐ Reivindicaciones: N°
☐ Ilustraciones: hoja/figura
☐ Protocolo de secuencias (*indicaciones precisas*):
☐ tablas pertenecientes al protocolo de secuencias (*indicaciones precisas*):

* Cuando el punto 4 está marcado, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la nota "reemplazada".

177
178

**Campo N° V. Determinación fundada según el artículo 35(2), con respecto a la
novedad, a la actividad inventiva y a la aplicabilidad industrial;
documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación**

1. Determinación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1 – 19
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1 - 19
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1 – 19
	No:	Reivindicaciones	

2. Documentación y aclaraciones (regla 70.7):

Ver hoja adjunta

178
179

Punto V:

La novedad ya fue reconocida en el primer informe.

A los fines de desvirtuar la objeción por falta de actividad inventiva, la solicitante presentó datos comparativos en los cuales se aprecia que se puede desplazar en la dirección de selectividad ER β la actividad del 8 β -vinil- estratrieno reivindicado en este caso mediante el intercambio en C-11 del miembro puente fenileno conocido por medio de D2 por un puente alquileo C₄-C₆. Pero esto no puede ser tomado como un indicio para valorar la presencia de una actividad inventiva, dado que por medio de la publicación D1 ya era conocido que los estratrienos con un resto n-pentilo o n-hexilo en C-11 presentan una afinidad considerablemente mayor con el receptor ER β .

El organismo encargado del Examen Internacional tiene, al igual antes, la opinión de que el objeto de la solicitud se logra, de manera similar, mediante el estado de la técnica: WO 01/77138 (D1) en combinación con DE 10 151 114 (D2); no se cumple el requisito acorde con el artículo PCT 33(3).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

129
1009

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aldenzzeichen des Anmelders oder Anwalts 53085AWO		WEITERES VORGEHEN		siehe Formblatt PCT/IPEA/16
Internationales Aldenzzeichen PCT/EP2004/004086		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 16.04.2004		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 22.04.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J1/00				
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.				
1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen a. ☐ (an den Anmelder und das internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um ☐ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsvorschriften). ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. ☐ (nur an das internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerisierbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften). 4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids ☐ Feld Nr. II Priorität ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung				
Datum der Einreichung des Antrags 18.09.2004		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.08.2005		
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80288 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Bevollmächtigter Beauftragter Friebe, F Tel. +49 89 2399-8552 		

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ Internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-62 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-19 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

18-88 In der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

102/181

**INTERNATIONALER V RLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004086

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

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-19 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-19 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-19 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):
- siehe Beiblatt**

103
182

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIPLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004086

Punkt V:

Die Neuheit wurde bereits im ersten Bescheid anerkannt.

Um den Einwand der mangelnden erfinderischen Tätigkeit zu entkräften, hat die Anmelderin Vergleichsdaten vorgelegt, aus denen hervorgeht, dass sich durch Austausch des aus D2 bekannten Phenylen-Brückengliedes gegen eine C₄-C₆-Alkylenbrücke an C-11 die Aktivität der im vorliegenden Fall beanspruchten 8β-Vinyl-estratriene in Richtung ERβ-selektivität verschieben lässt. Dies kann jedoch nicht als ein Indiz für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit gewertet werden, da aus der Druckschrift D1 bereits bekannt war, dass Estratriene mit einem n-Pentyl bzw. n-Hexylrest an C-11 eine deutlich höhere Affinität zum ERβ Rezeptor aufweisen.

Die mit der Intern.Prüfung beauftragte Behörde ist daher nach wie vor der Ansicht, dass sich der Anmeldungsgegenstand in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergibt: WO 01/77138 (D1) in Kombination mit DE10151114 (D2); das Erfordernis gemäss Art.33(3) PCT ist nicht erfüllt.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/IB 2004/004086

183
184

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC7 C07J1/00		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07J		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Relevante en reivindicación Nº
Y	WO 07/77138 A (FRITZMEIER KARL HEINRICH; PETERS OLAF (DE); SCHERING AG (DE); BRAEUE) 18 de octubre de 2001 (18.10.2001) mencionada en la solicitud todo el documento	1 - 19
Y	DE 101 51 114 A (SCHERING AG) 17 de abril de 2003 (17.04.2003) todo el documento	1 - 19
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "Z" publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
08 de octubre de 2004		21.10.2004
Nombre y Código Postal de ISA		Funcionario Apoderado
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 851 apo nl Fax: (+31-70) 340-3018		Friebe, F

184
185

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenezcan a la misma familia de patentes				PCT/EP 2004/000716	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO	0177138	A	18.10.2001	DE 10019167 A1	18.10.2001
				AU 5834101 A	23.10.2001
				AU 7394501 A	23.10.2001
				BG 107173 A	30.05.2003
				BR 0109983 A	25.02.2003
				CA 2406177 A1	18.10.2001
				CN 1433424 T	30.07.2003
				CZ 20023382 A3	12.02.2003
				EE 200200589 A	15.04.2004
				WO 0177138 A1	18.10.2001
				WO 0177139 A1	18.10.2001
				EP 1272504 A1	08.01.2003
				EP 1272505 A1	08.01.2003
				HU 0300335 A2	28.07.2003
				JP 2003530403 T	14.10.2003
				JP 2003504248 T	18.11.2003
				NO 20024907 A	05.12.2003
				NO 20024908 A	13.11.2002
				SK 14632002 A3	04.03.2003
				US 2004029847 A1	12.02.2004
US 2003176405 A1	18.09.2003				
DE	10151114	A	17.04.2003	DE 10151114 A1	17.04.2003
				WO 03033516 A1	24.04.2003
				US 2003171345 A1	11.09.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004086135
106A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07J1/00

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

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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/77138 A (FRITZEMEIER KARL HEINRICH ; PETERS OLAF (DE); SCHERING AG (DE); BRAEUE) 18 October 2001 (2001-10-18) cited in the application the whole document	1-19
Y	DE 101 51 114 A (SCHERING AG) 17 April 2003 (2003-04-17) the whole document	1-19
	-/-	

☒ 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 claim 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.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2004

Date of mailing of the international search report

21/10/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friebe1, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCV/EP2004/004086

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LOBACCARO C ET AL: "Steroidal Affinity Labels of the Estrogen Receptor. 3. Estradiol 11.beta.-n-Alkyl Derivatives Bearing a Terminal Electrophilic Group: Anti-estrogenic and Cytotoxic Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, no. 14, 4 July 1997 (1997-07-04), pages 2217-2227, XP002100729 ISSN: 0022-2623 the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No
PCT/EP2004/004086

107 186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177138	A	18-10-2001	DE 10019167 A1	18-10-2001
			AU 5834101 A	23-10-2001
			AU 7394501 A	23-10-2001
			BG 107173 A	30-05-2003
			BR 0109983 A	25-02-2003
			CA 2406177 A1	18-10-2001
			CN 1433424 T	30-07-2003
			CZ 20023382 A3	12-02-2003
			EE 200200589 A	15-04-2004
			WO 0177138 A1	18-10-2001
			WO 0177139 A1	18-10-2001
			EP 1272504 A1	08-01-2003
			EP 1272505 A1	08-01-2003
			HU 0300335 A2	28-07-2003
			JP 2003530403 T	14-10-2003
			JP 2003534248 T	18-11-2003
			NO 20024907 A	05-12-2002
			NO 20024908 A	13-11-2002
			SK 14632002 A3	04-03-2003
			US 2004029847 A1	12-02-2004
			US 2003176405 A1	18-09-2003
DE 10151114	A	17-04-2003	DE 10151114 A1	17-04-2003
			WO 03033516 A1	24-04-2003
			US 2003171345 A1	11-09-2003

18/10/05

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05117493 00000000 Folio: 106
Fecha (MM): 2005-11-21 12:22:15
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 o 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:

[Firma]
Nov 21 de 2005

Fecha:

129
+ 100

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	05 117493
	Solicitud internacional	EP2004/004086
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1471

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 10 FEB 2006
adpal