G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

130

10961

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : C0007993 00000001
Fecha (AMD): 2000-04-04 14:47:20 Folios: 174
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 00007990**
Solicitud de Patente.
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted que acompaño al presente memorial, para que sea agregada al expediente de la referencia, copia certificada de la solicitud de patente alemana No. 199 06 159.9 de febrero 9 de 1999, con su correspondiente traducción al castellano.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

CARRERA 11A No. 94-76 OF. 308 - TELS.: 616 1425 - 616 1948 - 616 1935 - 616 1961 FAX: 616 3976 A. AEREO 3830
CABLES HOLLMANN - SANTAFE DE BOGOTA

10958

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene"

am 9. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 J und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 8. März 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 06 159.9

Jerofsky

A 9161
06.90
10/98
(EDV-L)

132 135

16-Hydroxyestratriene als selektiv wirksame Estrogene

Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.
Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebeselektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

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

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondefizienzbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady et al.1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Ebenso ist gut dokumentiert, daß die Estrogenersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herzkreislauferkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).
Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36-S41), eine

133 4/430

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

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

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17β-Estradiol-valerat, eingesetzt werden.
Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagenhaltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

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

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten ‚Selective Estrogen Receptor Modulators' (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps ‚ERα' . Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ERß)

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

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ERβ-Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ERβ Organfunktionen regulieren. Daß ERβ in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ERα- (ERKO) bzw. ERβ-(βERKO)-Knockout-Mäusen:Ovariektomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbro et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ERβ.

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

135

Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt.

Westerlind et al., 1998, beschreiben eine differentielle Wirkung von 16α-Hydroxyestron auf den Knochen einerseits und Reproduktionsorgane der weiblichen Ratte andererseits (Westerlind et al. 1998, J Bone and Mineral Res 13: 1023-1031).
Eigene Untersuchungen ergaben, daß 16α-Hydroxyestron 3-fach besser an den humanen Estrogenrezeptor ß (ERß), als an den humanen Estrogenrezeptor α (ERα) bindet. Der RBA-Wert der Substanz am Rattenprostataestrogenrezeptor ist 5-fach besser als der RBA-Wert der Substanz am Rattenuterusestrogenrezeptor. Die von Westerlind beschriebene Dissoziation der Substanz ist nach eigenen Erkenntnissen auf ihre Präferenz für ERß im Vergleich zu ERα zurückzuführen.

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

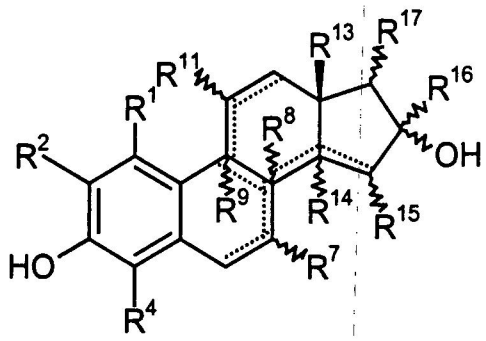
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die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

Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben

136

formulierte pharmakologische Profil, bessere estrogene Wirkung am Knochen als am Uterus, besitzen.

Erfindungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung der 16α- und 16β-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-triene der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^1 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

137

R^8 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;

R^9 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13} eine ß-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14} eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom

und

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

-9-TAX
138

R^{14} und R^{15} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

R^{16} eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom;

R^{17} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände.

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

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^1 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^2 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

139

R^4 ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^7 ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β-ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^8 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

R^9 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxylgruppe, ein α- oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige Methylgruppe, eine α-oder β-ständige Methoxygruppe, ein α-oder β-ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13} eine ß-ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

und entweder

R^{14} ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom oder eine α-oder β-ständige Methylgruppe

und

R^{15} ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam eine 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

R^{16} eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R^{17} ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

Neben der vorstehenden Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Erfindung auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I' selbst. Das sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16α-diol sowie Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16β-diol. Diese zuletzt genannten Verbindungen sind bereits bekannt; eine selektive estrogene Wirkung und ihre Verwendung im Sinne vorliegender Erfindung ist bisher aber nicht beschrieben.

16α-Hydroxy-17-Methylen-Estrogene wurden als antientzündlich wirksame und für die Therapie von immunologischen Erkrankungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen, geeignete Verbindungen beschrieben (WO 97/08188).
Eine differenzierte Wirkung von 16α-Hydroxyestron wurde bereits von Westerling et al. beschrieben, s.o., nicht aber eine differenzierte Wirkung zwischen den Hirnfunktionen und dem Gefäßsystem einerseits und auf den Uterus andererseits.
3,16α-Dihydroxy-Estratrien wurde bereits von Stack und Gorski als „kurzzeitig wirkendes Estrogen" beschrieben (Stack, Gorski 1985).
Über eine Verwendung dieser zuletzt genannten Verbindung als selektives Estrogen ist bisher nichts bekannt.

In den Verbindungen der allgemeinen Formeln I und I' sowie in den nachstehend beschriebenen Teilstrukturen II und II' kann für ein Halogenatom immer ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom stehen; ein Fluoratom ist jeweils bevorzugt.

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

Als Vertreter für die Alkylthiogruppen seien beispielsweise die Methylthio-, Ethylthio- und Trifluormethylthiogruppe genannt.

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

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

Als Substituenten für einen Aryl- oder Heteroarylrest seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C_{1-8}-alkyl)- oder Di(C_{1-8}-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.

Die Alkylgruppen können teilweise oder vollständig fluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C_1-C_4-Alkoxygruppen.

Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethy, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 9,9,9,8,8,7,7,6,6- Nonafluorhexyl etc..

Für die halogensubstituierte 14,15-Methylengruppe kann Monochlormethylen, Monofluormethylen oder Difluormethylen stehen.

Weitere Varianten der Erfindung sehen eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen in den Ringen B, C und D des Estratrien-Gerüsts vor:
Eine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 6 und 7 oder zwischen den C-Atomen 7 und 8 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 9 und 11 oder zwischen den C-Atomen 8 und 14 oder zwischen den C-Atomen 14 und 15 oder Doppelbindungen zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 oder zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 oder zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15.

Eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigtkettigen, gesättigten oder ungesättigten C_1-C_{14}-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α- oder β-Aminosäure verestert sein.
Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:
Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propiolsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.
Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäüre, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.
Aromatische Carbonsäuren: Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure, Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.
Als Aminosäuren kommen die dem Fachmann hinlänglich bekannten Vertreter dieser Substanzklasse in Frage, beispielsweise Alanin, β-Alanin, Arginin, Cystein, Cystin, Glycin, Histidin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Prolin etc..

Die 16-Oxy-funktion in den erfindungsgemäßen Verbindungen und in den nachstehend beschriebenen Strukturteilen kann sowohl in der α- als auch in der β-Position stehen.

Eine Variante der Erfindung sieht vor, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

143 +46

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung bedeutet in den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie in den Strukturteilen der Formel II'

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom.

Eine weitere Ausgestaltung für die Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie die Strukturteile der Formel II' sieht vor, daß

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' bedeuten

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom.

In einer anderen Variante der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

145 140

Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie für

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II' stehen für

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie für

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und für

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom.

LX 149
146

Es besteht auch die Ausgestaltungsform der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' sowie der Strukturteile der Formel II', worin

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

In den vorstehend angeführten Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der Teilstrukturen der allgemeinen Formel II' stehen vorzugsweise für

147150

R^7 ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, eine α oder β-ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxylgruppe, ein α- oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige Methylgruppe, eine α-oder β-ständige Methoxygruppe, ein α-oder β-ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom und

R^{15} ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen

14α,15α-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
14β,15β-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
14β, 15β-Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol,
7α-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
11β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
11β-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol
17β-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol.

14α,15α-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β, 15β-Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol,

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

7α-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

11β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17ß-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

7α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Trifluormethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Pentafluorethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

25
151454

7β-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

23
152455

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol,

11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol.

14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β, 15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17ß-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

15α-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-[2-(3-Methylthien)-yl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-[2-(3-Methylthien)-yl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

und von diesen wiederum insbesondere die Verbindungen

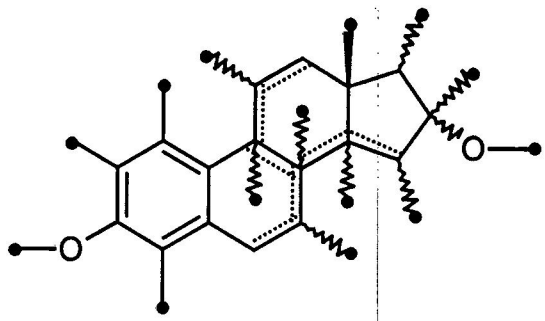
7α-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung des Strukturteils der Formel II

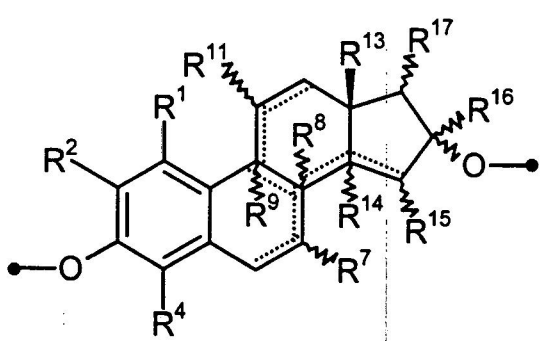


(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

Die möglichen Substituenten an den Kohlenstoffatomen 7, 8, 9 11, 13, 14, 15 und 17 können jeweils in der α- oder β-Position stehen. Die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D stehen für eine oder mehrere mögliche Doppelbindungen zwischen den entsprechenden Kohlenstoffatomen.

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



(II')

worin die Reste $R^{1'}$ bis $R^{17'}$ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

$R^{1'}$ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

$R^{2'}$ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

$R^{4'}$ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

$R^{7'}$ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

$R^{8'}$ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;

$R^{9'}$ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

$R^{11'}$ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder

29
158 Wol.

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

$R^{13'}$ eine ß-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

$R^{14'}$ eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom

und

$R^{15'}$ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

$R^{14'}$ und $R^{15'}$ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

$R^{16'}$ eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom;

$R^{17'}$ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

30
159 107

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

In der vorliegenden Patentanmeldung werden neuartige Strukturen für selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo eine Dissoziation hinsichtlich Knochen- im Vergleich zu Uteruswirkung aufweisen: über einen breiten Dosisbereich wirken die Substanzen knochenprotektiv ohne den Uterus zu stimulieren. Im gleichen Dosisbereich ist ihre Leberwirkung gering. Die Substanzen üben außerdem estrogenartige Wirkung auf das Gefäßsystem und Gehirnfunktionen aus.

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

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

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

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind besonders geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie, hormondefizienzbedingte Gemütserkrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei

37
160789

chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet. Hierzu gehört auch die Vorbeugung gegen den Knochenmasseverlust bei postmenopausalen Frauen, bei hysterektomierten Frauen oder bei Frauen, die mit LHRH-Agonisten oder –Antagonisten behandelt wurden.

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

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

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

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

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

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

3-2
161 -16A

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

163 160

Methodik

Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Kompetitionsexperimenten unter Verwendung von 3H-Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).
Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski, 1985, beschrieben (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) mit einigen Modifikationen wie bei Fuhrmann et al. (1995) beschrieben (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

Die im vorliegenden Patent beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, daß ERß gegenüber ERα in der Rattenprostata, in Rattenuterus ERα gegenüber ERß überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen ERß und ERα von Ratte (nach Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).
Eigene Untersuchungen mit humanen Estrogenrezeptoren α und ß, die mittels des Baculovirus/SF-9 - Expressionssystem produziert wurden, untermauern die Übereinstimmung des Verhältnisses 'RBA Prostata-ER/RBA Uterus-ER' mit dem Quotient 'RBA ERß/RBA ERα' (Tabelle 2).
Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testssystems' hinsichtlich gewebeselektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in vivo hinsichtlich Knochen- und Uteruswirkung zugunsten der Wirkung am Knochen dissoziiert.

Knochenuntersuchungen

30 164 164

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovarektomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative Computertomographie). Die Messungen werden im Abstand von 4 - 6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt.
Durch die Ovarektomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. 400 mg Ca^{2+}/cm^3 auf ca. 300 mg Ca^{2+}/cm^3. Durch die Behandlung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß vorliegender Erfindung wird der Abbau der Knochendichte verhindert bzw. gehemmt. Gemessen wurde die Knochendichte an der proximalen Tibia.

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. In Übereinstimmung mit der höheren Bindungsaffinität zum ERβ als zum ERα [ERβ (RBA) / ERα (RBA) = 6] zeigt sie eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata [ER(RBA) = 50] als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus [ER(RBA) = 9]. In vivo spiegelt sich dies in den stark unterschiedlichen Mengen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol wider, die eine 50%ige Knochenprotektion [3µg/Tier] bzw. eine 50%ige Uterusstimulation [30µg/Tier] bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovarektomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovarektomie im Unterschied zu sham-oprierten, intakten Tieren meßbar ist.

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

Zum Nachweis der Wirkung von Estrogenen auf die Gehirnfunktion wird die Oxytozinrezeptor mRNA-Expression als Surrogatparameter verwendet (Hrabovszky E et al. 1998, Endocrinology 1339: 2600-2604). Ovariektomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird

36
165 168

bestimmt und der Oxytozinrezeptor mRNA Spiegel wird mittels in situ Hybridisierung an geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED_{50}-Werte hinsichtlich Stimulierung von Utersuswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, d.h. modifizierten/substituierten Derivaten der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-diole, finden vor allem zwei generell anwendbare Synthesestrategien Verwendung.

Einerseits lassen sich insbesondere 3,16-geschützte Abkömmlinge der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-diole, gegebenenfalls aber auch die freien Diole, für Modifikationen an einzelnen Positionen des Gerüstes einsetzen.
Die Synthese von 11-Nitratestern stellt ein typisches Beispiel dar. Ausgangspunkt bildet das bekannte Diacetat von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (J. Biol. Chem. 1955, 213, 343), das nach einer Methode von Sykes et al. (Tetrahedron Letters 1971, 3393) zunächst in den Positionen C(9), C(11) oxidiert wird. Die reduktive Entfernung der benzylischen C(9)-Hydroxylgruppe liefert bereits den als Diacetat geschützten 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,11β,16β-triol. Aus einer Inversion der C(16)-Hydroxylgruppe resultiert dann nach Verseifung der epimere 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Das soeben skizzierte Syntheseschema ist aber auch in der Umkehr zu durchlaufen, wenn man das Diacetat des Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diols als Ausgangspunkt wählt. Auf diese Weise ergibt sich der 11-Nitratester in der 16α-Hydroxyreihe zuerst. Weitere Verbindungen, die aus Zwischenprodukten resultieren, wie z.B. die 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11β-16ξ-tetraol werden nach Abspaltung der Schutzgruppen an C(3), C(16) ebenfalls gewonnen.

Andererseits bieten entsprechend modifizierte Estronanaloga, die in großer Zahl auf bekannten Wegen (charakteristische aber nicht einschränkende Syntheseverfahren, die zur Schaffung repräsentativer Substitutionsmuster am Estrongerüst, auch in Kombination zu mehreren Substituenten, nützlich sind, finden sich etwa in: C(1) J. Chem. Soc. (C)1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; Tetrahedron 1969, 25, 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; C(9) J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk.1

1996, 1269.) erhalten werden können, durch Transposition der Sauerstoffunktionalität (Z. Chem. 1970, 221) von C(17) nach C(16) einen flexiblen Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen. Aber auch neuartige Derivate des Estrons sind hierzu geeignet.

Für den Fall des C(3)-Methylethers von 8α-Estra-1,3,5(10)-trien-17-on (Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 561) wird eine ausführliche exemplarische Beschreibung angegeben. Nach Überführung des Ketons in ein Sulfonylhydrazon, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit Phenylsulfonylhydrazid, erfolgt in einer Abbaureaktion die Bildung des C(16)-C(17) Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221-2; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81), an das in regio/stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Schutzgruppe an C(3) ergeben den 16β-Alkohol, der nach bekannten Methoden in das 16α-Epimer überführt werden kann.

Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, daß sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). Dementsprechend ergibt die Umsetzung von 3-Methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen und 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16α-Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16β-Hydroxysteroide gebildet. Nach der Spaltung der 3-Methoxygruppe werden Estra-1,3,5(10)-3,16α-diole erhalten. Durch Inversion der Konfiguration an C-Atom 16, z. B. durch Mitsunobu-Reaktion (Synthesis 1980, 1), werden wiederum die 16β-Hydroxyestratriene erhalten.

Die breite Anwendbarkeit der soeben skizzierten Synthesewege wird an weiteren Beispielen, so etwa für 3-Methoxy-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (Helv. Chim. Acta 1967, 281) oder 1,3-Dimethoxy-1,3,5(10)-trien-17-on (J. Org. Chem. 1967, 32, 4078) demonstriert.

Die Herstellung der zentralen C(16)-C(17) olefinischen Zwischenstufen ist nicht auf die Arylsulfonylhydrazon-Methode beschränkt. Für den Fall, daß Substituenten am Steroidgerüst mit den basischen Reaktionsbedingungen der Olefinierung nicht verträglich sind, kommen andere Verfahren, insbesondere die Überführung der C(17) Ketone in Vinyljodide (Tetrahedron 1988,147) oder Enoltriflate (Tetrahedron Letters 1984, 4821) und deren nachfolgende Reduktion als Alternative infrage.

Wählt man einen Syntheseweg über C(16)-Keto-Derivate, die anschließend in die C(16)b- bzw. durch Inversion in die C(16)a-Alkohole überführt werden, so stehen auch die Möglichkeiten zur C(17)- → C(16)-Ketotransposition zur Auswahl. Für ein konkretes Beispiel sei auf J. Chem. Soc. Perk. 1, 1976, 1350 verwiesen.

Die Einführung von Fluoratomen an den Kohlenstoffatomen 15 und 17 der erfindungsgemäßen 16-Hydroxyestratriene ist durch Hydroborierung von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen bzw. 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen mit sterisch anspruchsvollen Boranen und Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid möglich. Die Synthese von 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenen kann beispielsweise aus 15-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onen erfolgen. Zunächst muß die sekundäre Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 15 durch ein Fluoratom substituiert werden. Dazu wird beispielsweise das nach US-PS 3375174 zugängliche 15α-Hydroxyestron mit bekannten Verfahren in 15β-Fluorestron überführt, indem man mit Diethylaminoschwefeltrifluorid umsetzt oder das entsprechende 15α-Mesylat mit Tetra-n-butylammoniumfluorid zur Reaktion bringt (J. Chem. Res.(M) 1979, 4728-55). Die so zugänglichen 15β-Fluorestra-1,3,5(10)-trien-17-one werden in Tosylhydrazone überführt . Die Bamford-Stevens-Raktion der 15-fluorierten Tosylhydrazone ergibt die zur Einführung der 16-Hydroxylgruppe benötigten 15-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene.
Die zur Synthese von 17-fluorierten 16-Hydroxyestratrienen notwendigen 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene sind nach etablierten Verfahren zugänglich. Entsprechende Ketone lassen sich durch Reaktion mit Schwefeltetrafluorid (J. Org. Chem. 1971, 36, 818-20) oder Dialkylaminoschwefeltrifluoriden, wie Diethylaminoschwefeltrifluorid (US-PS 3976691), in geminale Difluoride überführen. Aus diesen geminalen Difluoriden kann durch Erhitzen mit Aluminiumoxid in einem inerten Lösungsmittel gemäß US-PS 3413321 Fluorwasserstoff eliminiert werden, wobei Fluorolefine erhalten werden. Derartige Fluorolefine sind außerdem direkt aus Ketonen erhältlich, wenn diese mit Diethylaminoschwefeltrifluorid in polaren Lösungsmitteln unter Zusatz von starken Säuren, z. B. rauchende Schwefelsäure, zur Reaktion gebracht werden (US-PS 4212815). Das in der US-PS 3413321 beschriebene 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol kann nach der Umsetzung mit einem sterisch anspruchsvollen Boran und nachfolgender Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid in ein 17β-Fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-ol überführt werden.

3-9
168

Als weitere Modifikation kann die Einführung von Doppelbindungen nützlich sein. Neben ihrer pharmakologischen Bedeutung als selektive Estrogene im Sinne vorliegender Erfindung stellen diese ungesättigten Derivate wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese neuartiger 16-Hydroxyestra-1,3,5(10)-triene dar. Nachfolgend ist die Vorgehensweise zur Einführung einer 9(11)-Doppelbindung erläutert: A-Ring-aromatische Steroide werden durch Dimethyldioxiran in die 9α-Hydroxysteroide überführt; deren Dehydratisierung führt zu Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen (Tetrahedron 1994, 50, 10709-20)-. Durch Einwirkung von *in-situ*-erzeugtem Dimethyldioxiran auf 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diyldiacetat kann die entsprechende 9α-Hydroxyverbindung hergestellt werden. Die Dehydratisierung dieses tertiären Alkoholes führt zu 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diyldiacetat. Nach der Verseifung erhält man 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol.

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

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

40 169 XX

Beispiel 1

8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

3-Methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon

Eine Suspension von 5,68 g (20 mmol) 3-Methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 4,30 g (25 mmol) Benzolsulfonsäurehydrazid in 70 ml Ethanol versetzt man mit 3 Tropfen konzentrierter Salzsäure und läßt anschließend bei 80-90 °C Badtemperatur drei Stunden unter kräftigem Rühren reagieren. Nach Abkühlen der Reaktionslösung saugt man das ausgefallene Produkt ab, wäscht mit wenig kaltem Ethanol nach und trocknet das Hydrazon im Vakuum. Man erhält 8,10 g (92 %) Produkt, das bei 183-185 °C schmilzt.

3-Methoxy-8α-estra-1,3,5(10),16-tetraen

Eine Suspension von 8,10 g (18,5 mmol) des oben beschriebenen Hydrazons in 140 ml trockenem Ether kühlt man im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß (Argonatmosphäre) auf 0 °C ab und versetzt tropfenweise mit 36 ml Methyllithium (57 mmol) in Ether. Nach erfolgter Zugabe entfernt man das Kältebad und rührt noch 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0 °C und versetzt unter kräftigem Rühren vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (30 ml). Diese Mischung wird mit Essigester versetzt, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/ Essigester, 95:5). Man erhält 3,60 g (72 %) Produkt.

17α-Brom-3-methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Man bringt 3,40 g (12,67 mmol) des Olefins in 75 ml Dimethylsulfoxid in Lösung, versetzt anschließend mit 5 ml Wasser und gibt unter kräftigem Rühren 2,80 g N-Bromsuccinimid (15,75 mmol) in einer Portion zu. Zur Aufarbeitung nach 4,5 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur gießt man die Reaktionslösung auf Wasser, extrahiert mit Essigester (300 ml), wäscht

die organische Phase zunächst mit Wasser, dann mit Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol/Aceton, 9:1), Aus-beute 3,50 g (75%) als Öl.

3-Methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Eine Lösung von 3,50 g (9,60 mmol) 17α-Brom-3-methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol, 3,50 g (12,03 mmol) Tributylzinnhydrid und 50 mg Azobisisobutyronitril in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran erhitzt man unter Rühren in einer Argonatmosphäre 2 Stunden lang am Rückfluß. Zur Aufarbeitung läßt man abkühlen, engt am Rotavapor im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Essigester (300 ml) auf. Nach Waschen der organischen Phase mit wässriger Salzsäure, Wasser und Sole wird über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 2,70 g (98 %).

8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (1)

Eine Lösung von 1,10 g (3,80 mmol) des Methylethers in 35 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird unter einer Argonatmosphäre bei Ausschluß von Feuchtigkeit 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzt unter Rühren vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den entstehenden Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 679 mg (65 %), Schmelzpunkt 181-182 °C, Drehwert $[\alpha]_D$ +13,6° (c 0,52, CH_3OH).

Beispiel 2

8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-Methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

Zu einer Mischung aus 1,50 g (5,24 mmol) 3-Methoxy-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol, 2,06 g (7,85 mmol) Triphenylphosphin und 0,3 ml Ameisensäure in 10 ml Toluol tropft man unter Rühren 1,22 ml (7,85 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gelöst in 2 ml Toluol langsam zu. Anschließend läßt man zwei Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung nimmt man in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/ Aceton, Gradient bis 4:1). Man erhält 1,40 g 16α-Formiat, das zur Verseifung in 50 ml 3 %iger methanolischer Kalilauge gelöst wird. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur versetzt man mit wässriger Salzsäure, nimmt in Essigester (300 ml) auf, wäscht die organische Phase mit Wasser/Sole und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/ Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 940 mg (63 %).

8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Eine Lösung von 740 mg (2,58 mmol) Methylether in 25 ml Diisobutylaluminium/Toluol (1,2 molare Lösung) wird in einer Argonatmosphäre unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden am Rückfluß erhitzt (130 °C Badtemperatur). Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch im Eisbad ab und versetzt vorsichtig mit Essigester/Wasser. Den Niederschlag trennt man durch Filtration ab, wäscht gründlich mit Essigester nach und konzentriert die organische Phase im Vakuum. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 323 mg (46 %), Schmelzpunkt 239-240 °C, Drehwert $[\alpha]_D$ +19,8° (c 0,52, CH_3OH).

Beispiel 3

7α-Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

3-Methoxy-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon

Aus 4,70 g (15,75 mmol) 3-Methoxy-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben sich 4,70 g (66 %) des entsprechenden Phenylsulfonylhydrazons, das beim Abkühlen der Reaktionsmischung auskristallisierte, Schmelzpunkt 167-170 °C.

43
172 X 25

3-Methoxy-7α-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Aus der Olefinierung von 4,40 g (9,72 mmol) Phenylsulfonylhydrazon resultierten 2,35 g (85 %) Olefin, das aus Ethanol in weißen Schuppen nach Chromatografie an Kieselgel (Hexan/ Essigester, 9:1) kristallisierte, Schmelzpunkt 114-116 °C.

17α-Brom-3-methoxy-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Die Bromhydrinbildung mit 2,00 g (7,08 mmol) Olefin erbrachte 2,14 g (80 %) Addukt, Schmelzpunkt 145-146 °C (Ether/Pentan), unter Zersetzung.

3-Methoxy-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Aus 1,94 g (5,12 mmol) Bromid wurden durch reduktive Dehalogenierung 1,40 g (91 %) Produkt, amorph, gewonnen.

7α-Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (3)

Die Spaltung von 1,40 g (4,66 mmol) Methylether lieferte 1,25 g (92 %) des Diols, dessen Schmelzpunkt bei 209-210 °C (Aceton/Hexan) lag, $[\alpha]_D$ +73,8° (c 0,50, CH_3OH).

Beispiel 4

7α-Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (4)

Aus 0,74 g (2,58 mmol) 3,16β-Diol konnten durch Epimerisierung/Verseifung an C(16) 0,434 g (59 %) des 16α-Derivates erhalten werden, Schmelzpunkt 217-219 °C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D$ +84,4° (c 0,52, CH_3OH).

Beispiel 5

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon

3,14 g (10 mmol) 1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on ergaben nach der allgemeinen Vorschrift zur Hydrazonbildung 4,0 g (85 %) des 17-Benzolsulfonsäurehydrazons, das aus der ethanolischen Reaktionslösung auskristallisierte, Schmelzpunkt 200-202 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10),16-tetaen

Die Olefinierung von 4,0 g (8,54 mmol) Hydrazon resultierte in 1,96 g (76 %) Tetraen, das nach Chromatografie aus Ethanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 109-111 °C.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Aus 1,50 g (5,03 mmol) des Olefins wurden durch Bromhydrin-Bildung und Dehalogenierung 0,872 g (55 %) des 16β-Alkohols gewonnen.

1,3-Dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

Die Inversion von 0,50 g (1,58 mmol) 16β-Alkohol lieferte 0,46 g (92 %) des 16α-Epimeren.

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (5)

0,25 g (0,79 mmol) 1,3-Dimethoxy-Derivat wurden zu 0,18 g (75 %) Methoxydiol mono-demethyliert. Schmelzpunkt nach Verreiben in Toluol 90-93 °C.

Beispiel 6

1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (6)

Die Demethylierung von 0,35 g (1,11 mmol) Dimethoxy-Derivat in der 16α-Reihe erbrachte 0,218 g (65 %) Monomethylether, Schmelzpunkt 240-242 °C (Aceton/Chloroform).

Beispiel 7

3,11β,16β-Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester

3,16β-Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien

Man legt 8,00 g (29,4 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol bei Raumtemperatur in 50 ml Pyridin vor, versetzt unter Rühren mit 10 ml Essigsäureanhydrid und läßt anschließend über Nacht reagieren. Zur Aufarbeitung trägt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser (3 l) ein, wobei das Reaktionsprodukt als Niederschlag ausfällt. Dieser wird auf einer Fritte gesammelt, gründlich mit dest. Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich in Dichlor-methan (500 ml) aufgenommen. Die organische Phase wird mit verdünnter Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der organische Rück-stand wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 8,40 g (80 %).

3,16β-Diacetyloxy-9,11β-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester

Eine Suspension von 7,85 g (22,0 mmol) 3,16β-Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien in 200 ml wässriger Essigsäure (90 %ig) wird unter Rühren innerhalb von zehn Minuten portionsweise mit 60,31 g (110 mmol) Cerammonnitrat versetzt. Das steroidale Edukt geht im Verlauf der Reaktion in Lösung. Nach fünf Stunden gießt man die Reaktionslösung auf Eiswasser (6 l) und saugt den gelbrot-gefärbten Niederschlag ab, der anschließend an der Luft getrocknet wird. Das Rohprodukt wird dann in Essigester (600 ml) aufgenommen, die organische Phase mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das rotbraun-gefärbte Roh-

produkt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Essigester, 9:1), Ausbeute 5,10 g (53 %), Schmelzpunkt 173-175 °C (Aceton/Hexan).

3,16β-Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol-11-nitratester

Zu einer auf -15 °C gekühlten Lösung von 2,42 g (5,58 mmol) 3,16β-Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-9,11β-diol-11-nitratester und 2,90 ml (18,31 mmol) Triethylsilan in 60 ml trockenem Dichlormethan tropft man unter Rühren 5,0 ml Bortrifluorid-Etherat. Man läßt zunächst eine Stunde bei -15 °C, dann noch eine weitere Stunde bei 0 °C reagieren bevor man die Reaktionsmischung in bicarbonathaltiges Eiswasser einrührt. Das Produktgemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan/-Essigester, Gradient bis 7:3). Ausbeute 1,58 g (68 %), Schmelzpunkt 188-190 °C (Aceton/-Hexan).

3,11β,16β-Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (7)

1,31 g (3,14 mmol) des oben beschriebenen Diacetates werden in 60 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 20 ml methanolischer Kalilange (3 %ig) versetzt und in einer Schutzgasatmosphäre (Argon) vier Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 500 µl Essigsäure, verdünnt mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan umkristallisiert, Ausbeute 874 mg (83 %), Schmelzpunkt 170-171 °C, unter Zersetzung. $[\alpha]_D$ +68,9° (c 0,52, CH_3OH).

Beispiel 8

3,11β,16α-Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitratester (8)

Zu einer Lösung von 820 mg (2,46 mmol) 3,16β-Diol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man 2,26 g (8,62 mmol) Triphenylphosphin und 325 µl Ameisensäure. Anschließend tropft man in diese Lösung unter Rühren langsam 1,34 ml (8,62 mmol) Azodicarbonsäure-

42
176-179

diethylester bei Raumtemperatur zu. Nach vollendeter Zugabe rührt man noch 30 Minuten bei Raumtemperatur bevor man die Reaktionslösung auf Wasser gießt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser/Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird in 20 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 10 ml methanolischer Kalilauge (3 %ig) versetzt und unter Ausschluß von Luftsauerstoff 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung säuert man mit verdünnter Salzsäure an, extrahiert mit Dichlormethan (200 ml), wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Dichlormethan/Aceton, Gradient bis 4:1), Ausbeute 704 mg (85 %) als Schaum. $[\alpha]_D$ +71,4° (c 0,50, CH_3OH).

Beispiel 9

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7,41 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 6,4 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 75 ml Wasser. Nach beendeter Gasentwicklung werden 45 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 45 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3+1) ergibt 6,03 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle; Fp. 109 ... 111 °C; $[\alpha]_D$ = +71 ° (Chloroform, c = 1,02).

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (9)

2 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol werden unter Schutzgas in 40 ml Toluol suspendiert. Zu dieser Suspension tropft man 26 ml einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (30 Vol.-%) in Toluol und erhitzt bis zur vollständigen

Umsetzung am Rückfluß (ca. 10 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 10,6 ml Ethanol und unter Kühlung vorsichtig 32 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat erhält man 1,85 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Die Umkristallisation aus Ethylacetat liefert 1,34 g farblose Kristalle; Fp. 194 ... 198 °C; $[\alpha]_D$ = +69 ° (Dioxan, c = 0,99).

Beipiel 10

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (10)

0,5 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol werden in 25 ml Toluol unter Zusatz von 3,66 g Triphenylphosphin und 3,42 g 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Dazu werden langsam 6,4 ml Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Nach 48-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.
Das erhaltene Produkt wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 4,82 g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,45 g rohes 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol erhalten. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 0,26 g farblose Kristalle; Fp. 210 ... 213 °C; $[\alpha]_D$ = +67 ° (Dioxan, c = 1,01).

Beispiel 11

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diyldiacetat

1 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol werden mit 4 ml Pyridin und 4 ml Acetanhydrid sowie 10 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Zur

Aufarbeitung wird mit Eis versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Kupfersulfatlösung (10 %) und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diyldiacetat in Form eines farblosen Schaumes isoliert; $[\alpha]_D$ = +50 ° (Chloroform, c= 1,08).

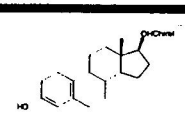
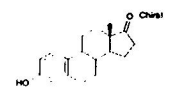
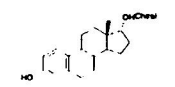
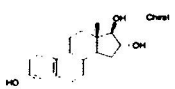
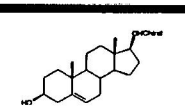
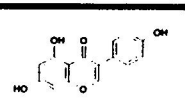
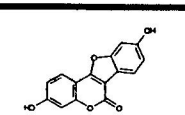
18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diyldiacetat

Zu einer Mischung bestehend aus 12 ml Methylenchlorid, 18 ml Wasser, 15 ml Aceton, 5,4 g Natriunhydrogencarbonat sowie 12 mg Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diyldiacetat gegeben. Nach Temperierung auf 10 °C wurden 11,1 g Kaliummonopersulfat (Caroat®) sukzessive zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei 10 °C grührt. Danach wurde zur Abtrennung der Salze über eine Fritte filtriert und die organische Phase des Filtrates abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid nachextrahiert und die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels werden 1,73 g rohes 9α-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diyldiacetat erhalten. Dieses wird in 12 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf -10 °C temperiert und mit 0,16 ml Schwefelsäure (70 %) vesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat versetzt und die organische Phase abgetrennt. Es werden nach Trocknung und Verdampfen des Lösungsmittels 1,33 g eines braunen Öles erhalten. Die Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3 + 1) ergibt 0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diyldiacetat als farblosen Schaum.

18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol (11)

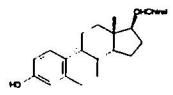
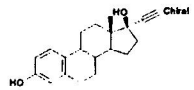
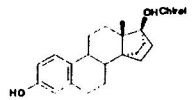
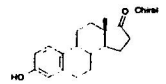
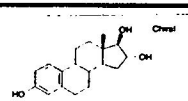
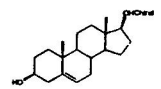
0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diyldiacetat werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 4,72g Kaliumcarbonat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Verseifung gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Hauptmenge des Methanols abdestilliert und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Einengen werden 0,49 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol als gelbliches Kristallisat erhalten.

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ERß/ERα	Rat uterusER(RBA)	Rat prost.ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		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
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

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

Tabelle 2

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ERß/ERα	Rat uterusER(RBA)	Rat prost.ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Ethinylestradiol		111	46	0.4	345	35	0.1
Cyclotriol		36	10	0.3	50	17	0.3
Estron		7	5	0.7	3	2	0.8
Estriol		7	14	2	4	20	5
5-Androstendiol		1.7	10	6	0.1	5	50

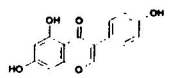
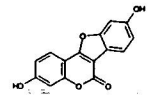
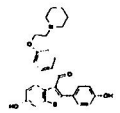
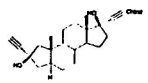
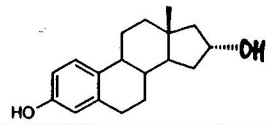
Genistein		0.4	23	57	0.1	10	100
Coumestrol		23	100	4.5	1.3	24	18
Raloxifen		63	9	0.14	91	1.5	0.02
Anordiol		15	0.2	0.01	6.6	<0.01	<0.01

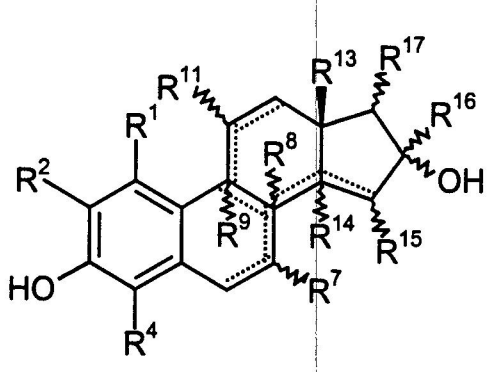
Tabelle 3

Verbindung	Struktur	in vitro			in vivo	
		Rezeptorbindung	Rat Prost.	Rat Uterus	50% Knochenprotektion	50% Uterusstimulation
		ERβ (RBA)/ERα (RBA)	ER(RBA)	ER(RBA)	[µg/Tier]	
16α-Estradiol		6	50	9	3	30

183 186

Patentansprüche

1. 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^1 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

US 184/07

Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^8 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;

R^9 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13} eine ß-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14} eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom

und

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

NFG 185-188

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

R^{16} eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom;

R^{17} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

ausgenommen der Verbindungen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16α-diol sowie Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16β-diol.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^1 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^2 ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

186 +89

R^4 ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^7 ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder *i*-Propylgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest, eine α oder β-ständige Trifluormethylgruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^8 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

R^9 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxylgruppe, ein α- oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige Methylgruppe, eine α-oder β-ständige Methoxygruppe, ein α-oder β-ständiger Phenyl- oder 3-Methylthien-2-yl-rest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13} eine ß-ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

und entweder

R^{14} ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom oder eine α-oder β-ständige Methylgruppe

und

R^{15} ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine α-oder β-ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam eine 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

R^{16} eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

187490

R^{17} ein α-oder β-ständiges Fluoratom, eine Methylgruppe, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine zusätzliche Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11

bedeuten.

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

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

188 191

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder

60
189 197

ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte

190 GT 195

oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, und

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

62
191-194

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom oder eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann, sowie

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die gestrichelten Linien eine oder mehrere konjugierte Doppelbindungen bedeuten.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 eine Doppelbindung befindet.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 7 und 8 eine Doppelbindung befindet.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 eine Doppelbindung befindet.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 9 und 11 eine Doppelbindung befindet.

15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 14 eine Doppelbindung befindet.

83
192 195

16. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 11 und 12 eine Doppelbindung befindet.

17. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 14 und 15 eine Doppelbindung befindet.

18. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7 sowie den C-Atomen 8 und 9 Doppelbindungen befinden.

19. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

20. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 11 und 12 Doppelbindungen befinden.

21. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

22. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den C-Atomen 6 und 7, den C-Atomen 8 und 9, den C-Atomen 11 und 12 sowie den C-Atomen 14 und 15 Doppelbindungen befinden.

193 +96

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure oder mit einer α- oder β-Aminosäure verestert ist (sind).

24. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

14α,15α-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
14β,15β-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
14β, 15β-Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol,
7α-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
11β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
11β-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol
17β-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,
18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol.
14α,15α-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
14β,15β-Methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol
14β, 15β-Methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,
Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,
Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol,
Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,
7α-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
11β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

194 197

7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

8α-Estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17ß-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

7α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

196-199

15β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Trifluormethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Pentafluorethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Phenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-Cyanomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

198 69 201

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol,

11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol.

14α,15α-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

199-202

14β, 15β-Methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol,

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

11β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

11β-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

7α-Phenyl-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17ß-Fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol,

18a-Homo-14α,15α-methylen-7α-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol,

15α-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-Methyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Ethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Allyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-Propyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β- *i*-Propenyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Methoxy-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-Thiomethyl-11β-fluor-7α-phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol.

11β-[2-(3-Methylthien)-yl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-[2-(3-Methylthien)-yl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol.

25. Verbindungen nach Anspruch 24, nämlich

7α-Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,

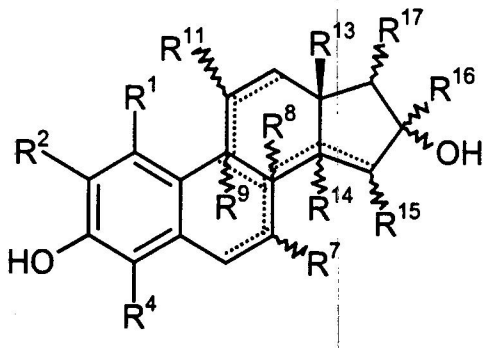
7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol.

~~23~~ 202~~205~~

26. Verwendung der 3,16-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I‘



(I‘)

worin die Reste R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R^1 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R^2 ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

R^7 ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^8 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig

203-206

fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;

R^9 ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

R^{11} eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

R^{13} eine ß-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

R^{14} eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom

und

R^{15} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

R^{14} und R^{15} gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

25
204709

R^{16} eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom;

R^{17} ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten,

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

27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.

28. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von peri- und postandropausalen Beschwerden.

29. Verwendung nach Anspruch 27 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondefizienzbedingter Gemütserkrankungen.

76
205206

30. Verwendung nach Anspruch 29 zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen im Urogenitaltrakt.

31. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Therapie von Magen- und Darmerkrankungen.

32. Verwendung nach Anspruch 31,zur Vorbeugung und Therapie von Ulcera und hemoragischen Diathesen im Magendarmtrakt.

33. Verwendung nach Anspruch 32 zur Vorbeugung und Therapie von Neoplasien.

34. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der männlichen Infertilität.

35. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der männlichen Infertilität.

36. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vitro Behandlung der weiblichenInfertilität.

37. Verwendung nach Anspruch 26 für die in-vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.

38. Verwendung nach Anspruch 26 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).

39. Verwendung nach Anspruch 26 für die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.

~~77~~ 206-209

40. Verwendung nach Anspruch 26 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlustes.

41. Verwendung nach Anspruch 40 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.

42. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herzkreislauferkrankungen.

43. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Gefäßerkrankungen.

44. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Atherosklerose.

45. Verwendung nach Anspruch 43 zur Vorbeugung und Behandlung neointimaler Hyperplasien.

46. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerativer Erkrankungen.

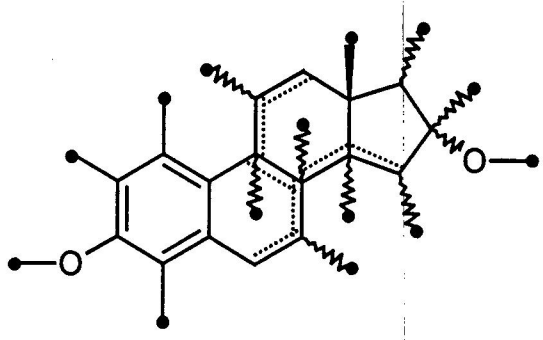
47. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der Alzheimerschen Krankheit sowie hormondefizienzbedingter Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit.

48. Verwendung nach Anspruch 26 zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems.

207210

49. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

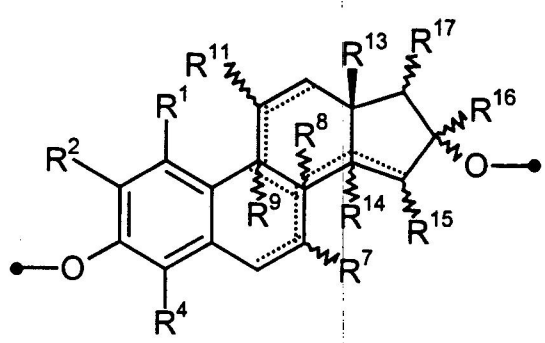
50. Verwendung des Strukturteils der Formel II



(II)

als Bestandteil der Gesamtstruktur von Verbindungen, die eine Dissoziation zugunsten ihrer estrogenen Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen.

51. Verwendung des Strukturteils der allgemeinen Formel II' nach Anspruch 50



(II')

worin die Reste $R^{1'}$ bis $R^{17'}$ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

$R^{1'}$ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

~~29~~ 208 21

$R^{2'}$ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

$R^{4'}$ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

$R^{7'}$ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

$R^{8'}$ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α- oder β-ständige Cyanogruppe;

$R^{9'}$ ein α-oder β-ständiges Wasserstoffatom, eine α- oder β-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

$R^{11'}$ eine α-oder β-ständige Nitrooxygruppe, eine α-oder β-ständige Hydroxyl- oder Mercaptogruppe, ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige Chlormethylgruppe, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

209-212

$R^{13'}$ eine ß-ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

$R^{14'}$ eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom

und

$R^{15'}$ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige , gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, Schwefelatome, Sulfoxid- oder Sulfongruppen oder Iminogruppen $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl, *i*-Propyl) unterbrochen sein kann oder ein Wasserstoffatom

oder

$R^{14'}$ und $R^{15'}$ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14α,15α-Methylen- oder 14β,15β-Methylengruppe;

$R^{16'}$ eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α-oder β-ständiges Wassertoffatom;

$R^{17'}$ ein α-oder β-ständiges Halogenatom, eine α-oder β-ständige, gerad- oder verzweigtkettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe

sowie die gestrichelten Linien ----- in den Ringen B, C und D gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen und die gewellten Linien ~~~ die Anordnung des jeweiligen Substituenten in der Position α oder β

bedeuten.

210 213

52. Phärmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

82
211 214

Zusammenfassung

Die Erfindung beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den neuen Verbindungen handelt es sich um 16α- und 16β-Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den B-, C-und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

CERTIFICACION

La SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT en Berlin/Alemania ha presentado en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas el 9 de febrero de 1999 una solicitud de patente de invencion con el título "16-hidroxi-estratrienos como estrógenos selectivamente eficaces"

La pieza adjunta es una reproducción fiel y exacta de los originales de esta solicitud de patente.

La solicitud ha recibido en la Oficina Alemana de Patentes y Marcas provisoriamente los símbolos C 07 J y A 61 K de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el 8 de marzo de 2000

Oficina Alemana de Patentes y Marcas

El Presidente

Por Autorización - firmado: Jerofsky

Número de expediente: 199 06 159.9

Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, empleo de los mismos y de partes estructurales de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen

MEMORIA DESCRIPTIVA

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como drogas activas farmacéuticas, los que presentan, in vitro, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, in vitro, una acción preferencial en huesos, en comparación con la desarrollada en el útero, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

Los compuestos químicos se tratan de estrógenos esteroideos selectivos de tejidos novedoso.

Antecedentes de la invención

Terapias de estrógeno establecidas para el tratamiento de disturbios condicionados por deficiencia de hormonas y la acción protectora del estrógeno en huesos, cerebro, vasos y otros sistemas orgánicos.

La eficiencia del estrógeno en el tratamiento de síntomas condicionados por la deficiencia de hormonas como oleadas de calor, atrofia de órganos orientadores de estrógeno e incontinencia, así como la aplicación exitosa de las terapias con estrógeno en la inhibición de pérdida de masa ósea en mujeres peri- y postmenopáusicas o con otra disfunción está bien documentada y es generalmente aceptada (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016 - 1037). También está bien documentado que la terapia de sustitución de estrógeno disminuye el riesgo de enfermedades circulatorias en mujeres postmeno-

páusicas o en mujeres con otras disfunciones ováricas, en comparación con mujeres no tratadas con estrógeno (Grady et al., op. cit.).

Nuevos estudios documentan así una acción protectora del estrógeno contra enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (Henderson, 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 27 - 35, Bidge, 1997,Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 36 - 41), una acción protectora de funciones cerebrales tales como potencia de memoria y capacidad de aprendizaje (McEwen et al., 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 8 - 15; Sherwin, 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 21 - 26), así como contra variaciones del estado de ánimo condicionadas por deficiencia hormonal (Halbreich, 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 16 - 20).

Además, la terapia con estrógeno se comprobó como efectiva desde el punto de vista de la reducción de la incidencia del carcinoma de colon (Calle EF et al., 1995, J Nat Cancer Inst 87: pp. 517 - 523).

En la terapia con estrógeno o de sustitución de hormonas (Hormone Replacement Therapy = HRT) convencional se incorporan estrógenos naturales como el estradiol y estrógenos conjugados derivados a partir de la orina de caballo, tanto solos como en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales también se pueden incorporar derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17β-estradiol.

Debido a la acción estimulante del estrógeno utilizado sobre el endometrio, que conduce a un aumento en el riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap S, 1992, Am J Obstet Gynecol 166: pp. 1986 - 1992), en la terapia de sustitución de

hormonas se emplean, preferentemente, preparados con una combinación de componentes estrógenos/gestágenos. El componente gestágeno en la combinación de componentes estrógenos/gestágenos evita una hipertrofia del endometrio, pero, con la combinación que contiene gestágeno también está relacionada la aparición de hemorragias intermedias indeseadas.

Una nueva alternativa a los preparados con una combinación de componentes estrógenos/gestágenos está representada por los estrógenos selectivos. Hasta ahora se entendieron como estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan a modo de estrógeno sobre el cerebro, huesos y sistema vascular, como consecuencia de acción parcial antiuterotrófica (es decir, antiestrógena) pero no proliferativa sobre el endometrio.

Una clase se sustancias que cumplen parcialmente el perfil deseado de un estrógeno selectivo son las denominadas "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R.F. Kaufman, H.U. Bryant, 1995 DNAP 8 (9): pp. 531 - 539). Aquí se trata de antagonistas parciales del subtipo de receptor de estrógeno "ERα". Este tipo de sustancias es evidentemente ineficaz desde el punto de vista de la terapia de afecciones postmenopáusicas agudas como, por ejemplo, oleadas de calor. Como ejemplo de un SERM se puede mencionar el recientemente incorporado Ralofixen, para la indicación osteoporosis.

Receptor de estrógeno beta (ERβ)

Recientemente se descubrió el receptor de estrógeno beta (ERβ) como segundo tipo de receptor de estrógeno (Kuiper et al.,1996, Proc.Natl.Acad.Sci.93: pp. 5925-5930); Mosselman, Dijkema, 1996, Febs Letters 392: pp. 49 - 53; Tremblay et al., 1997, Molecular Endocrinology 11: pp. 353 - 365). La muestra

de expresión del ERβ se diferencia de la del ERα (Kuiper et al., 1996, Endocrinology 138: pp. 863 - 870). Así, el ERβ prepondera sobre el ERα en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ERα sobre el ERβ. En el cerebro se identificaron áreas en las que siempre es exprimido uno de los dos subtipos de ER (Shugrue et al., 1996, Steroids 61: pp. 678 - 681; Li et al., 1997, Neuroendocrinology 66: pp. 63 - 67). El ERβ es exprimido, entre otras, en áreas cuya importancia se refiere a los procesos cognoscitivos y al "estado de ánimo" (Shugrue et al., 1997, J Comparative Neurology 388: pp. 507 - 525).

Otros sistemas orgánicos con una expresión ERβ comparativamente elevada comprenden el hueso (Onoe Y et al. 1997, Endocrinology 138: pp. 4506 - 4512); el sistema vascular (Register TC, Adams MR , 1998, J Steroid Molec Biol 64: pp,. 187 - 191), el tracto urogenital (Kuiper et al., 1997, Endocrinology 138: pp. 863 - 870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thopson, 1997, BBRC 240: pp. 478 - 483), así como los testículos (Mosselman et al., 1996 Febs Letter 392: pp. 49 - 53), incluyendo los espermátidos (Shugrue et al., 1998, Steroids 63: pp. 498 - 504). La distribución de tejidos da a entender que los estrógenos regulan funciones orgánicas por medio del ERβ. Que el ERβ es funcional en este sentido se comprueba también por medio de estudios en ratones desmayados por ERα-(αERKO) o ERβ-(βERKO): la ovariectmía actúa con pérdida ósea en ratones ERKO, la que puede ser superada mediante la sustitución de estrógeno (Kimbro et al., 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). El estradiol inhibe asimismo la proliferación de medios vasculares y células de músculos lisos en vasos sanguíneos de ratones ERKO

femeninos (Iafrati MD et al., 1997, Nature Medicine 3: pp. 545 - 548). Supuestamente, estas acciones protectoras del estradiol se llevan a cabo en el ratón ERKO por medio del ERβ.

Las observaciones en ratones βERKO brindan una indicación acerca de una función del ERβ en la próstata y en la vejiga: en ratones masculinos más viejos se presentan síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege et al., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: pp. 15667 - 15682). Además, ratones ERKO femeninos (Lubahn DB et al., 1993, Proc Natl Acad Sci 90: pp. 11162 - 11166) y masculinos (Hess RA et al., 1997, Nature 390: pp. 509 - 512), así como ratones βERKO femeninos ((Krege JH, 1998) presentan disturbios de fertilidad. De este modo se documenta la importante función del estrógeno en lo que respecta a la conservación de la función de los ovarios y de los testículos, así como de la fertilidad.

Westerlind et al., 1998, describen una acción diferenciada de la 16α-hidroxiesterona sobre los huesos por un lado, y sobre los órganos de reproducción de la rata femenina por el otro (Westerlind et al., 1998, J Bone and Mineral Res 13: pp. 1023 - 1031).

Investigaciones propias daban que el enlace de la 16α-hidroxiesterona es 3 veces mejor en el receptor de estrógeno humano β (ERβ) que en el receptor de estrógeno humano α (ERα). El valor RBA de la sustancia en el receptor de estrógeno en la próstata de rata es 5 veces superior que en el receptor de estrógeno en el útero de rata. La disociación de la sustancia descripta por Westerlind se puede atribuir, de acuerdo con comprobaciones propias, a su preferencia para el ERβ en comparación con la del ERα.

Se podría lograr una acción estrógena selectiva

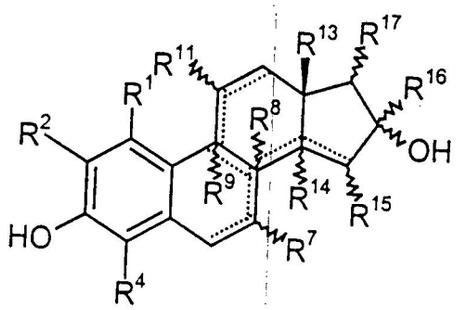
sobre determinados órganos como objetivo como consecuencia de la distinta distribución de tejidos u órganos en los dos subtipos del ER, por medio de enlaces específicos del subtipo. Las sustancias con preferencia para el ERβ, comparadas con el ERα, fueron descriptas por Kuiper et al. (Kuiper et al., 1996, Endocrinology 138: pp. 863 - 870). Hasta ahora no se mostró una acción selectiva in vivo de enlaces específicos del subtipo sobre parámetros sensibles al estrógeno.

Por ello, el objetivo de la presente invención es poner a disposición compuestos que presenten, in vitro, una disociación desde el punto de vista del enlace en preparaciones receptoras de estrógeno de próstata y útero de rata e, in vivo, una disociación desde el punto de vista de la acción sobre los huesos en comparación con aquella desarrollada sobre el útero. Los compuestos deberán presentar, in vitro, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata e, in vivo, una potencia varias veces más elevada desde el punto de vista de la protección contra la pérdida de masa ósea condicionada por deficiencia de hormonas, en comparación con la acción estimulante del útero.

En otro sentido, la presente invención deberá poner a disposición una relación de acción estructural que permita el acceso a compuestos que posean el perfil farmacológico formulado más arriba, una mejor acción estrógena en los huesos que en el útero.

De acuerdo con la invención, el presente objetivo se resuelve, para el tratamiento de enfermedades y estados condicionados por deficiencia de estrógeno, por medio de la

preparación de 16α- y 16β-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos que responden a la fórmula general (I)



(I)

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo,trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición β;

y

R^{14} un grupo alquilo en posiciíon α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno,

metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno;

R^{16} un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^{17} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β.

De acuerdo con una variante de la invención se emplean, preferentemente, compuestos que responden a la fórmula general I,

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi,

un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo i-propilo en posición α o β, un grupo trifluormetilo en posición α o β, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo o un grupo etilo en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo o un grupo pentafluormetilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo en posición α o β, un átomo de flúor en posición α o β; un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β, un grupo metoxi en posición α o β, un resto fenilo o 3-metiltien-2-ilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo o un grupo etilo en posición β;

y

R^{14} un átomo de hidrógeno en posición α o β o un grupo metilo en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno;

R^{16} un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etinilo, un

grupo propinilo o un grupo trifluormetilo;

R^{17} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, significan un doble enlace adicional entre los átomos de carbono 9 y 11.

Junto con el presente empleo de los compuestos que responden a la fórmula general I, la invención se refiere también a los compuestos que responden a la fórmula general I´ en sí misma. Los mismos son los compuestos que responden a la fórmula general I, con la excepción de los compuestos estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol, estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16α-diol, así como el estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16β-diol. Estos compuestos mencionados por último ya son conocidos; no obstante, aún no fue descripta una acción estrógena selectiva y su empleo en el sentido de la presente invención.

Los 16α-hidroxi-17-metilen-estrógenos fueron descriptos como compuestos con acción antiinflamatoria adecuada y para la terapia de enfermedades inmunológicas, en particular, enfermedades autoinmunes (WO 97/08188).

Ya fue descripta una acción diferenciada de la 16α-hidroxiesterona por Westerling et al., ver más arriba, pero no una acción diferenciada entre las funciones cerebrales y el sistema vascular por un lado y el útero por el otro.

El 3,16α-dihidroxi-estratrieno ya fue descripto como "estrógeno de acción breve" por Stack y Gorski (Stack, Gorski, 1985).

No se conoce nada acerca de un empleo del compuesto mencionado por último a modo de estrógeno selectivo.

En los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en las subestructuras II y II´ descriptas a continuación, para el átomo de halógeno siempre puede estar un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, pero se prefiere el flúor.

Los grupos alcoxi comprendidos en los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en las subestructuras II y II´ descriptas a continuación, pueden contener respectivamente hasta 6 átomos de carbono,de los cuales se prefieren los grupos metoxi, etoxi, propoxi,isopropoxi y t-butiloxi.

Como representantes de los grupos alquiltio se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos metiltio, etiltio y trifluormetiltio.

Un resto arilo se trata, en el sentido de la presente invención, de un resto fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, de los cuales se prefiere el fenilo.

Cuando no se menciona expresamente, el arilo incluye siempre un resto heteroarilo. Ejemplos de tal resto heteroarilo son el 2-, 3- o 4-piridinilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3- pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo o 3- o 4-piridazinilo.

Como sustituyentes para un resto arilo o heteroarilo se pueden mencionar, por ejemplo, los restos metilo, etilo, trifluormetilo, pentafluoretilo, trifluormetiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, iodo), hidroxi, amino, monoalquil(C_1-C_8)- o dialquil(C_1-C_8)amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino, donde los dos grupos aralquilo son idénticos o distintos.

Como representantes de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 - 10 átomos de carbono se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, i-pentilo, neo-pentilo, heptilo, hexilo, decilo; se prefieren los grupos metilo, etilo, propilo e i-propilo.

Los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o sustituidos con átomos de halógeno, grupos hidroxi o grupos alcoxi C_1-C_4 en la posición 1 - 5.

Como grupos alquilo perfluorados se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos trifluormetilo, pentafluoretilo y nonafluormetilo. Representantes de los grupos alquilo parcialmente fluorados son, por ejemplo, 2,2,2-trifluoretilo, 5,5,5,4,4-pentafluorpentilo, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-nonafluorhexilo, etc.

Para los grupos 14,15-metileno pueden estar los grupos monoclorometileno, monofluormetileno o difluormetileno.

Otras variantes de la invención prevén uno o varios dobles enlaces conjugados en los anillos B, C y D de la estructura del estratrieno:
un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7 o entre los átomos de carbono 7 y 8 o entre los átomos de carbono 8 y 9 o entre los átomos de carbono 9 y 11 o entre los átomos de carbono 14 y 15, o dobles enlaces entre los átomos de carbono 6 y 7, así como entre los átomos de carbono 8 y 9 o entre los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15 o entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 11 y 12 o entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15 o entre los

226

átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

Uno o los dos grupos hidroxilo ubicados en los carbonos 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido mono- o policarbónico alifático C_1-C_{14} de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, con un ácido carbónico aromático o con un α- o β-aminoácido.

Como tales tipos de ácidos carbónicos para la esterificación se toman en consideración, por ejemplo:
ácidos monocarbónicos: los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, i-butírico, valeriánico, i-valeriánico, pivalínico, láurico, mirístico, acrílico, propiólico, metacrílico, crotónico, i-crotónico, oleico, elaídico;
ácidos dicarbónicos: los ácidos oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebácico, maleico, fumárico, mucónico, citracónico, mesacónico;
ácidos carbónicos aromáticos: los ácidos benzoico, ftálico, isoftálico, tereftálico, naftoico, o-, m- y p-toluico, hidratrópico, atrópico, cinámico, nicotínico, i-nicotínico.

Como aminoácidos se toman en consideración aquellos representantes de tales clases de sustancias suficientemente conocidos por el especialista, por ejemplo, alanina, β-alanina, arginina, cisteína, cistina, glicina, histidina, leucina, i-leucina, fenilalanina, prolina, etc.

En los compuestos acordes con la invención y en los sectores estructurales descriptos a continuación, la función 16-oxi puede estar tanto en la posición α como en la β.

Una variante de la invención prevé que en los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´,

significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, en los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, significan

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

Otra concepción para los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, prevé que signifiquen:

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo

alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónico o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En otra variante de los compuestos que responden a la fórmula general I y I', así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II', significan:

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de

hidrógeno.

En otra variante de los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, están para

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15´}$ ($R^{15´}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En otra variante de los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, están para

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en Patent Officesición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o total-

mente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

Existe también la forma conceptual de los compuestos acordes con la invención que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, en la que significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en Patent Office posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramifica-

da, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En las variantes citadas anteriormente de los compuestos acordes con la invención que responden a la fórmula general I y I', así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II', están con preferencia para:

R^7 un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, etilo, propilo o i-propilo en posición α o β, un grupo trifluormetilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo en posición α o β, un átomo de flúor en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β, un grupo metoxi en posición α o β, un resto fenilo o 3-metiltien-2-ilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno; y

R^{15} un átomo de flúor en posición α o β o un grupo metilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con la presente invención se prefieren los siguientes compuestos:

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

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

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-trifluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-pentafluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-

diol

15β-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

de los cuales, a su vez, en particular,

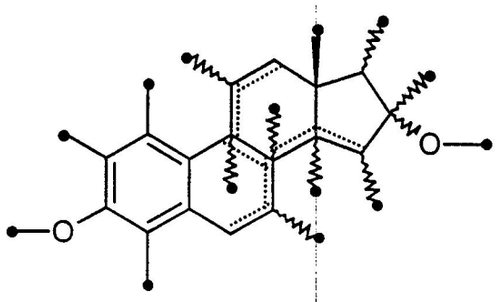
7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo del sector estructural que responde a la fórmula II

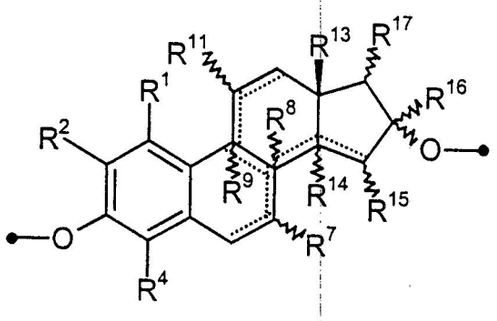


(II)

como componente de la estructura completa de compuestos que presentan una disociación en favor de su acción estrógena sobre el hueso en comparación a la que ejerce sobre el útero.

Los posibles sustituyentes en los átomos de carbono 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15 y 17 pueden estar, cada uno, en posición α o β. Las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D figuran para una o varias posibilidades de doble enlace entre los respectivos átomos de carbono.

Con preferencia, la presente invención se refiere a aquellos sectores estructurales que responden a la fórmula II´



(II')

en la que los restos $R^{1´}$ a $R^{17´}$, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

$R^{1´}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

$R^{2´}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{4´}$ un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un

átomo de hidrógeno;

$R^{7'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{8'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

$R^{9'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo,trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

$R^{11'}$ un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{13'}$ un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición β;

y

$R^{14'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o

insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

$R^{15'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

$R^{14'}$ y $R^{15'}$ en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos por dos átomos de halógeno;

$R^{16'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

$R^{17'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β.

En la presente solicitud de patente se describen

estructuras novedosas para estrógenos selectivos, los que exhiben, in vitro, una disociación desde el punto de vista del enlace de preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y de útero de rata e, in vivo, una disociación desde el punto de vista de su acción sobre los huesos en comparación con la que ostenta sobre el útero: las sustancias actúan protegiendo el hueso sin estimular el útero en un amplio rango de dosificación. En el mismo rango de dosificación es escasa la acción sobre el hígado. Además, las sustancias ejercen una acción estrógena sobre el sistema vascular y las funciones cerebrales.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen a lo menos un compuesto que responde a la fórmula general I (o sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos de los mismos compatibles fisiológicamente) y al empleo de tales compuestos en la elaboración de medios farmacéuticos,en particular, para las indicaciones siguientes.

Los compuestos pueden ser empleados para las siguientes indicaciones, con suministro tanto oral como parenteral.

Los novedosos estrógenos selectivos descriptos en la presente patente pueden ser empleados en preparados farmacéuticos como componentes individuales o en combinación, en particular, con antigestágenos o gestágenos. Se prefiere, en particular, la combinación del estrógeno selectivo con antiestrógenos selectivos ERα o con antiestrógenos que actúan selectivamente en forma periférica, es decir, los que no superan la barrera hematoencefálica.

Las sustancias y los fármacos que la contienen son adecuados, en particular, para el tratamiento de disturbios

peri- y postmenstruales, en particular, oleadas de calor, perturbaciones en el sueño, irritabilidad, variaciones del estado de ánimo, incontinencia, atrofia vaginal, melancolía condicionada por deficiencia hormonal. Asimismo, las sustancias son adecuadas para la sustitución de hormonas y la terapia de disturbios condicionados por deficiencia hormonal en disfunciones ováricas condicionadas por vía quirúrgica, medicamentosa u otra. Aquí también pertenece la prevención contra la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas, en mujeres histerectomizadas o en mujeres que hayan sido tratadas con agonistas o antagonistas de LHRH.

Los compuestos también son adecuados para aliviar los síntomas de la andropausia y de la menopausia, es decir, para la terapia de sustitución de hormonas masculinas o femeninas (HRT), tanto a modo de prevención como también en el tratamiento, y también para el tratamiento de disturbios ocasionados por una dismenorrea, así como para el tratamiento del acné.

Las sustancias también se pueden emplear en la profilaxis de la pérdida de masa ósea condicionada por deficiencia de hormonas y osteoporosis, para aliviar enfermedades del aparato circulatorio, en particular, enfermedades vasculares como la aterosclerosis, para inhibir la proliferación de músculos lisos arteriales, para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar primaria y para aliviar enfermedades neurodegenerativas condicionadas por deficiencia hormonal como la enfermedad de Alzheimer, así como la afectación de la memoria y la capacidad de aprender condicionada por deficiencia hormonal.

Además, las sustancias se pueden emplear para el

tratamiento de inflamaciones y enfermedades del sistema inmunológico, en particular, enfermedades autoinmunes como, por ejemplo, artritis reumatoidea.

Los compuestos pueden encontrar aplicación asimismo en el tratamiento de perturbaciones de fertilidad masculina y de enfermedades prostáticas.

Los compuestos también se pueden emplear en combinación con la vitamina D3 natural o con análogos de Calcitriol para la conformación de la estructura ósea o como terapia de apoyo en terapias que producen una pérdida de masa ósea (por ejemplo, una terapia con glucocorticoides, quimioterapia).

Finalmente, los compuestos que responden a la fórmula general I se pueden emplear en combinación con antagonistas de receptores de progesterona, en particular, en la terapia de sustitución de hormonas y en el tratamiento de perturbaciones ginecológicas.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para el empleo simultáneo, secuencial o separado en la terapia de estrógeno selectiva de estados perimenopáusicas o postmenopáusicas ya está descripta en la EP-A 0 346 014.

La cantidad de compuesto que responde a la fórmula general I a ser suministrada varía entre un amplio rango y puede cubrir cualquier cantidad efectiva. La cantidad del compuesto que responde a la fórmula general I suministrada puede ser, en función del estado a ser tratado y de la forma de suministro, de 0,01 µg/kg - 10 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente, de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal por día.

En los seres humanos, esto se corresponde con una

dosis de 0,8 µg a 800 mg por día, preferentemente, de 3,2 µg a 80 mg por día.

De acuerdo con la invención, una unidad de dosificación contiene de 1,6 µg a 200 mg de uno o varios compuestos que responden a la fórmula general I.

Los compuestos acordes con la invención y las sales de adición de los mismos son adecuados para la elaboración de composiciones y preparaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contienen, como agente activo, uno o varios de los compuestos acordes con la invención o de sales de adición de los mismos, en casos dados, mezclados con otros agentes activos farmacológicos o farmacéuticos. La elaboración de los medicamentos se lleva a cabo de manera conocida, para lo que se pueden emplear auxiliares farmacéuticos conocidos y convencionales, así como otros vehículos y diluyentes usuales.

Como tales vehículos y auxiliares se toman en consideración, por ejemplo, aquellos recomendados o indicados a modo de agentes auxiliares en farmacia, cosmética y ámbitos relacionados en las siguientes citas bibliográficas: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), pp. 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), pp. 918 y siguientes, H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfstoffe für Pharmazie y angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, pp. 72 y siguientes; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden ser suministrados por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden ser

implantados en los tejidos.

Para el suministro oral se toman en consideración cápsulas, comprimidos, tabletas, grageas, etc. Las unidades de dosificación pueden contener, junto con el agente activo, un vehículo compatible farmacéuticamente como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, medios deslizantes, ácido silícico, talco, etc.

Para el suministro parenteral, los agentes activos pueden ser disueltos o suspendidos en diluyentes fisiológicamente compatibles. Como diluyentes se emplean frecuentemente aceites con o sin la adición de un disolvente auxiliar, de un agente tensoactivo, de un agente suspensor o de un agente emulsionante. Ejemplos de aceites utilizados 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 ser suministrados en la forma de inyección-depósito o de preparado para implante, los que pueden ser formulados de modo de posibilitar una liberación retardada del agente activo.

Los implantes pueden contener, como material inerte, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas como, por ejemplo, caucho de silicona. Los agentes activos pueden ser incorporados, además, en la aplicación percutánea, por ejemplo, en apósitos.

Para la elaboración de sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o intrauterinos (por ejemplo, pesarios, espirales, IUSs, Mirena©) cargados con compuestos activos que responden a la fórmula general I para el suministro local se adecuan distintos polímeros como, por ejemplo, polímeros de silicona, acetato de etilenvinilo,

polietileno o polipropileno.

A los fines de lograr una mejor biodisponibilidad del agente activo, los compuestos también pueden ser formulados como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se hacen reaccionar con α-, β- o γ-dextrina o derivados de la misma (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los compuestos que responden a la fórmula general I también pueden ser encapsulados con liposomas.

Metodología

Estudios de enlace de receptores de estrógeno

Se estudió la afinidad de enlace de los nuevos estrógenos selectivos en experimentos competitivos, con la utilización de 3H-estradiol como ligante en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y de útero de rata. La preparación del citosol de próstata y el ensayo de receptor de estrógeno con el citosol de próstata se llevó a cabo como fuera descripto por Testas et al. (1981), (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: pp. 1287 - 1289).

La preparación de citosol de útero de rata, así como el ensayo de receptor con el citosol que contiene ER se llevaron a cabo, en principio, como fuera descripto por Stack y Gorski, 1985 (Stack, Gorski, 1985, Endocrinology 117: pp. 2024 - 2032), con algunas modificaciones como las descriptas por Fuhrmann et al., 1995 (Fuhrmann et al., 1995, Contraconception 51: 45 - 52).

Las sustancias descriptas en la presente patente exhiben una mayor afinidad de enlace con el receptor de estrógeno de la próstata de rata que con el receptor de estrógeno de útero de rata. De aquí se deduce que el ERβ

prepondera sobre el ERα en la próstata de rata, mientras que el ERα prepondera sobre el ERβ en el útero de rata. La tabla 1 muestra que la relación del enlace en receptores de próstata y de útero se corresponde con el cociente de la afinidad de enlace relativa (RBA) en ERβ humano y ERα de rata (según Kuiper et al., 1996, Endocrinology 138: pp. 863 - 870)(tabla 1).

Investigaciones propias con receptores de estrógenos humanos α y β, producidos por medio del sistema de expresión Baculovirus/SF-9, respaldan la correspondencia de la relación "RBA próstata-ER/RBA útero-ER" con el cociente "RBA ERβ/RBA ERα" (tabla 2).

Además se confirmó la predecibilidad del "sistema de ensayo ER de próstata vs. ER de útero", desde el punto de vista de la acción selectiva de tejidos, mediante estudios in vivo. Las sustancias con preferencia por el ER de próstata están disociadas, in vivo, desde el punto de vista de la acción sobre los huesos y sobre el útero, a favor de la acción sobre los huesos.

Estudios de huesos

Se ovarextomizan ratas femeninas de 3 meses de edad y se tratan, directamente tras la operación y durante 28 días, 1 vez diaria con el compuesto ensayado. La aplicación procede en forma subcutánea en aceite de araquis/etanol. Los animales son sacrificados al día siguiente al de la última aplicación, removiendo tanto la tibia como el útero. Se pesan los úteros, se fijan y se preparan para su estudio histológico. La determinación de la densidad ósea se lleva a cabo en forma ex vivo en huesos longitudinales preparados por medio de pQCT (Quantitative Computertomographie). Las mediciones se llevan a cabo a una distancia de 4 - 6 mm de la cabeza de articulación

de la tibia proximal.

Por medio de la ovarectomía disminuye la densidad del hueso trabecular en un rango medido de aproximadamente 400 mg Ca^{2+}/cm^3 a aproximadamente 300 mg Ca^{2+}/cm^3. Por medio del tratamiento con un compuesto que responde a la fórmula general I acorde con la presente invención se evita o inhibe la degradación de la densidad ósea en la tibia proximal.

La tabla 3 muestra los resultados para el compuesto estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol a ser utilizado en acordanza con la presente invención. En correspondencia con una mayor afinidad de enlace con el ERβ que con el ERα, [ERβ(RBA)/ERα/(ERA) = 6], el mismo exhibe una mayor afinidad de enlace con el receptor de estrógeno de próstata de rata [ER(RBA) = 9]. In vivo, esto se refleja nuevamente en las cantidades muy distintas de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, que producen una protección ósea del 50 % [3µg/animal] o una estimulación del útero del 50% [30 µg/animal], con respecto a la pérdida de masa ósea que se puede medir después de 28 días de la ovarectomización en ratas femeninas ovarectomizadas sin tratar, en comparación con animales intactos operados en forma simulada.

- La acción vascular de los estrógenos acordes con la invención se determina, con el modelo de ratón ApoE-Knockout, como fuera descripto por R. Elhage et al., 1997, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 17: pp. 2679 - 2684).

Para comprobar la acción de estrógenos sobre la función cerebral se emplea la expresión mRNA del receptor de oxitocina a modo de parámetro sucedáneo (Hrabovszky E et al., 1998, Endocrinology 1339: pp. 2600 - 2604). Las ratas

ovarectomizadas se tratan durante 7 días con la sustancia o vehículo ensayados (aplicación: subcutánea u oral, 6 veces al día). Al séptimo día luego de la primera aplicación se decapitan los animales, se determina el peso del útero y se estudia el nivel del receptor de oxitocina mRNA por medio de una hibridación in situ en cortes de cerebro adecuados. Se determinan los valores ED_{50} desde el punto de vista de la estimulación del crecimiento del útero y de la inducción del receptor de oxitocina.

Elaboración de los compuestos acordes con la invención

Para la elaboración de los compuestos acordes con la invención, es decir, los derivados de estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles modificados o sustituidos, se emplean sobre todo dos estrategias de síntesis aplicables.

Por un lado, se pueden emplear, en particular, derivados de estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles protegidos en 3,16 y, en casos dados, también en los dioles libres, para las modificaciones de posiciones individuales de la estructura.

Un ejemplo típico está representado por la síntesis de ésteres de 11-nitrato. El punto de partida está constituido por el conocido diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (J. Biol. Chem., 1955, pp. 213, 343), que es oxidado inicialmente en las posiciones C(9), C(11), según un método de Sykes et al. (Tetrahedron Letters, 1971, pp. 3393). La eliminación reductiva del grupo hidroxilo C(9) bencílico produce el 11-nitrato de estra-1,3,5(10)-trien-3,11β,16β-triol, protegido como diacetato. Con una inversión del grupo hidroxilo C(16) resulta entonces, luego de una saponificación, el epímero 11-nitrato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. El esquema de síntesis esquematizado precedentemente también se

puede recorrer en el sentido inverso, cuando se selecciona como producto de partida el diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. De est modo se obtiene primero el 11-nitrato en el nivel del hidroxilo 16α. Luego de la separación de los grupos protectores en C(3),C(16) también se obtienen otros compuestos,que resultan de productos intermedios como, p. ej.,11-nitrato de estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11β,16ξ-tetraol.

Por otro lado, los análogos estra correspondientemente modificados, que pueden ser obtenidos mediante una gran cantidad de vías conocidas [procedimientos de síntesis característicos pero no limitativos que son útiles para la creación de muestras de sustitución representativas en la estructura de estrógeno, también en combinación con varios sustituyentes, se encuentran en: C(1) J.Chem.Soc. 1968, pp. 2915; C(7) Steroids 54, 1989, pp.71; C(8α) Tetrahedron Letters 1991, pp.743; C(8β) Tetrahedron Letters 1964, pp.1763; Tetrahedron 1969, 25, pp. 4011; J.Org.Chem. 1970, 35, pp. 468; C(11) J.steroid Biochem. 31, 1988, pp.549; C(9) J. Chem.Soc.Perk. 1 1973, pp.2095; C(15) J.Chem.Soc.Perk 1 1996, pp.1269), brindan un acceso flexible a los compuestos acordes con la invención por transposición de la funcionalidad del oxígeno del C(17) al C(16) (Z.Chem. 1970, pp. 221). No obstante, también se adecuan para ello novedosos derivados de la esterona.

Para el caso del éster metílico C(3) de la 8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, pp. 561) se indica una descripción detallada a modo de ejemplo. Luego de transformar la cetona en una sulfonilhidrazona, en el caso más sencillo, mediante una reacción con fenilsulfonilhidrazida, procede, en una reacción de degradación, la formación de la olefina C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, pp. 221-2); Liebigs Ann.

1926
259
43
255

Chem. 1981, pp. 1973 - 81), en la que es adicionado hipobromuro de manera regio/esterocontrolada. La deshalogenación y eliminación del grupo protector en el C(3) producen el alcohol 16β, el que puede ser transformado en el epímero 16α mediante procedimientos conocidos.

Otra variante para la introducción del grupo hidroxilo en el átomo de carbono 16 consiste en la hidroboración del enlace doble 16(17) con boranos exigentes estéricamente. De esta reacción es conocido que conduce a productos oxigenados en C(16). (Indian J. Chem. 1971, 9, pp. 287-8). De acuerdo con la misma, la reacción de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-16-tetraeno y 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-16-tetraeno con 9-borabiciclo[3.3.1]nonano, según la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino, produce 16α-hidroxiestratrienos. En una medida menor, en esta reacción se producen 16β-hidroxiesteroides epímeros. Luego de la separación del grupo 3-metoxi se obtienen estra-1,3,5(10)-3,16α-dioles. Mediante una inversión de la configuración en el átomo de carbono 16, por ejemplo, con la reacción de Mitsonobu (Synthesis 1980, 1), se obtienen nuevamente los 16β-hidroxiestratrienos.

La amplia aplicabilidad de las vías de síntesis esbozadas precedentemente es demostrada en otros ejemplos, por ejemplo, para 3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Helv. Chim. Acta 1967, pp. 281) o para 1,3-dimetoxi-1,3,5(10)-trien-17-ona (J. Org. Chem. 1967, pp. 4078).

La elaboración de las etapas olefínicas C(16)-C(17) intermedias no está limitada al método de la arilsulfonilhidrazona. En el caso de sustituyentes en la estructura esteroide no compatibles con las condiciones de reacción básicas de la olefinización, se toman en consideración otros

procedimientos como alternativa, en particular, la transformación de la cetona C(17) en ioduros de vinilo (Tetrahedron 1988, pp. 147) o triflatos de enol (Tetrahedron Letters 1984, pp. 4821), y su subsiguiente reducción.

En el caso de que se seleccione una vía de síntesis a través de derivados de cetona C(16), los que son transformados subsiguientemente en los alcoholes C(16)b o, por inversión, en los C(16)a, también queda disponible la selección de las posibilidades de la transposición cetónica C(17)- → C(16)-. Para un ejemplo concreto, nos remitimos a J. Chem. Perk. 1, 1976, pp. 1350.

La introducción de átomos de flúor en los átomos de carbono 15 y 17 de los 16-hidroxiestratrienos acordes con la invención es posible mediante la hidroboración de 15-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos o 17-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos con boranos exigentes estéricamente y una oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino. La síntesis de 15-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos puede proceder, por ejemplo, a partir de 15-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-onas. Inicialmente debe ser sustituido por un átomo de flúor el segundo grupo hidroxilo secundario en el carbono 15. Para ello, la 15-hidroxi-esterona, accesible por medio de la US-PS 3375174, es transformada mediante procedimientos conocidos en 15β-flúoresterona, haciéndola reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre o haciendo reaccionar el 15α-mersilato con fluoruro de tetra-n-butilamonio (J. Chem. Res. (M) 1979, pp. 4728 - 55). Las 15β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-17-onas accesibles de este modo son transformadas en hidrazonas de tosilo. La reacción de Bamford-Stevens de la hidrazona de tosilo fluorada en el C(15) produce los 15-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos

requeridos para la introducción de los grupos 16-hidroxilo. Los 17-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos necesarios para la síntesis de 16-hidroxiestratrienos fluorados en el carbono 17 son accesibles por medio de procedimientos establecidos. Las correspondientes cetonas se pueden transformar en difluoruros geminales mediante una reacción con tetrafluoruro de azufre (J. Org. Chem. 1971, 36, pp. 818 - 20) o con trifluoruros de dialquilaminoazufre como el trifluoruro de dietilaminoazufre (US-PS 3976691). De estos fluoruros geminales se puede eliminar ácido fluorhídrico por medio de un calentamiento con óxido de aluminio en un solvente inerte, según la US-PS 3413321, con lo que se obtienen fluorolefinas. Tales fluorolefinas también se pueden obtener directamente a partir de cetonas cuando se las hace reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre en solventes polares y bajo el agregado de ácidos fuertes como, por ejemplo, ácido sulfúrico fumante (US-PS 4212815). El 17-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol descripto en la US-PS 3413321 puede ser transformado, luego de una reacción con un borano exigente estéricamente y la subsiguiente oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino, en un 17β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-ol.

Como otra modificación puede ser útil la introducción de enlaces dobles. Junto a su significado farmacológico como estrógeno selectivo en el sentido de la presente invención, estos derivados insaturados representan valiosos productos intermedios para la síntesis de 16-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos. A continuación se explica el procedimiento para la introducción de un enlace doble 9(11): esteroides aromáticos en el anillo A son transformados en los 9α-hidroxiesteroides con dimetildioxirano; su deshidratación

conduce a estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenos (Tetrahedron 1994, 50, pp. 10709 - 20). Mediante la acción del dimetildioxirano generado in situ sobre el diacetato de 18a-homoestra-1, 3,5(10)-trien-3,16α-diilo se puede elaborar el correspondiente compuesto 9α-hidroxi. La deshidratación de este alcohol terciario conduce al diacetato de 18a-homoestra-1,3, 5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo. Luego de una saponificación se obtiene 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol.

Los compuestos acordes con la invención que responden a la fórmula general I se elaboran como está descripto en los ejemplos. Se pueden obtener otros compuestos que responden a la fórmula general I mediante procedimientos análogos y la utilización de reactivos homólogos a los descriptos en los ejemplos.

La eterificación o esterificación de grupos hidroxilo libres se lleva a cabo mediante procedimientos convencionales para el especialista.

Ejemplo 1

<u>8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol</u>

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-fenilsulfonilhidrazona

Se mezcla una suspensión de 5,68 g (20 mmol) de 3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 4,30 g (25 (mmol) de hidrazida de ácido benzolsulfónico en 70 ml de etanol con 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y, se deja reaccionar a continuación, agitando fuertemente, durante 3 horas a una temperatura de baño de 80 - 90°C. Luego de enfriar la solución reaccionante se aspira el producto precipitado, se lava con un poco de etanol frío y se seca la hidrazona con vacío. Se obtienen 8,10 g (92%) de producto, que funde a 183 - 185°C.

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

Se enfría a 0°C, en un baño de hielo y bajo exclusión de humedad (atmósfera de argón), una suspensión de 8,10 g (18,5 mmol) de la hidrazona descripta precedentemente en 140 ml de éter seco y se le mezcla por goteo con 36 ml (57 mmol) en éter de metillitio. Luego de finalizado el agregado se elimina el baño de hielo y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Para procesar se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C y se le agrega cuidadosamente, agitando fuertemente, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). A esta mezcla se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo es cromatografiado sobre sílicagel (hexano/acetato de etilo, 95:5). Se obtienen 3,60 g (72%) de producto.

17α-bromo-3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Se disuelven 3,40 g (12,67 mmol) de la olefina en 75 ml de sulfóxido de dimetilo, se mezcla a continuación con 5 ml de agua y luego, agitando fuertemente, 2,80 g (15,75 mmol) de N-bromosuccinimida en una porción. Para procesar, luego de 4,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte la solución reaccionante en agua, se extrae con acetato de etilo (300 ml) y se lava inicialmente la fase orgánica con agua, luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo es cromatografiado sobre sílicagel (tolueno/acetona, 9:1). Producción: 3,50 g (75%) como aceite.

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Se calienta a reflujo durante 2 horas, bajo agitación y en atmósfera de argón, una solución de 3,50 g (9,60 mmol) de 17α-bromo-3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol,

3,50 g (12,03 mmol) de hidruro de tributilestaño y 50 mg de azobisisobutironitrilo en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. Para procesar se deja enfriar, se concentra en rotavapor con vacío y se toma el residuo con acetato de etilo (300 ml). Luego de lavar la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso, agua y salmuera se seca sobre sulfato de sodio. El residuo es cromatografiado sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, 9:1). Producción: 2,70 g (98 %).

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

Se calienta a reflujo durante 4 horas, en atmósfera de argón y con exclusión de humedad, una solución de 1,10 g (3,80 mmol) del éter metílico en 35 ml de diisobutilaluminio/tolueno (solución 1,2 molar). A continuación se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se la mezcla cuidadosamente, bajo agitación, con acetato de etilo/agua. Se separa el precipitado que se forma mediante una filtración, se lo lava minuciosamente con acetato de etilo y se concentra la fase orgánica con vacío. Se cristaliza el producto crudo en acetona/hexano. Producción: 679 mg (65%), punto de fusión: 181-182°C, rotación $[\alpha]_D$: + 13,6° (c=0,52, CH_3OH).

Ejemplo 2

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

A una mezcla de 1,50 g (5,24 mmol) de 3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol, 2,06 g (7,85 mmol) de trifenilfosfina y 0,3 ml de ácido fórmico en 10 ml de tolueno se le hace gotear lentamente, bajo agitación, 1,22 ml (7,85 mmol) de azodicarbonato de dietilo disueltos en 2 ml de tolueno. A continuación se deja reaccionar 2 horas a temperatura ambiente. Para procesar se toma con acetato de etilo (300 ml),

se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se la seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel, (hexano/acetona, gradiente hasta 4:1). Se obtienen 1,40 g de formiato 16α, que se disuelven en 50 ml de hidróxido de potasio metanólico al 3 % para su saponificación. Luego de 1 hora a temperatura ambiente se mezcla con ácido clorhídrico acuoso, se toma con acetato de etilo (300 ml), se lava la fase orgánica con agua/salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, gradiente hasta 7:3). Producción: 940 mg (63 %).

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se calienta a reflujo durante 4 horas (temperatura de baño: 130 °C), en atmósfera de argón y con exclusión de humedad, una solución de 740 g (2,58 mmol) del éter metílico en 25 ml de diisobutilaluminio/tolueno (solución 1,2 molar). A continuación se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se la mezcla cuidadosamente, bajo agitación, con acetato de etilo/agua. Se separa el precipitado mediante una filtración, se lo lava minuciosamente con acetato de etilo y se concentra la fase orgánica con vacío. Se cristaliza el producto crudo en acetona/hexano. Producción: 323 mg (46 %), punto de fusión:239-240°C,rotación $[\alpha]_D$: + 19,8° (c=0,52, CH_3OH).

Ejemplo 3

<u>7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol</u>

3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-fenilsulfonilhidrazona

A partir de 4,70 g (15,75 mmol) de 3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona se obtuvieron 4,70 g (66 %) del la correspondiente fenilsulfonilhidrazona, que

cristalizaba al enfriar la mezcla reaccionante. Punto de fusión: 167 °C - 170 °C.

3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10),16-tetraeno

De la olefinación de 4,40 g (9,72 mmol) de la fenilsulfonilhidrazona resultan 2,35 g (85 %) de olefina, la que cristalizaba en etanol formando escamas blancas luego de cromatografiar sobre sílicagel (hexano/acetato de etilo, 9:1). Punto de fusión: 114 °C - 116 °C.

17α-bromo-3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

La formación de bromohidrina con 2,00 g (7,08 mmol) de olefina produjo 2,14 g (80 %) de aducto. Punto de fusión: 145 °C - 146 °C (éter/pentano), con descomposición.

3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

A partir de 1,94 g (5,12 mmol) de bromuro se obtuvieron, por deshalogenación reductiva, 1,40 g (91 %) de producto amorfo.

7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (3)

La separación de 1,40 g (4,66 mmol) del éter metílico producía 1,25 g (92 %) del diol, cuyo punto de fusión era de 209 °C - 210 °C (acetona hexano). $[\alpha]_D$: + 73,8° (c = 0,50, CH_3OH).

Ejemplo 4

7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (4)

A partir de 0,74 g (2,58 mmol) de diol 3,16β se obtuvieron 0,434 g (59%) del derivado 16α por epimerización/saponificación en el carbono 16. Punto de fusión: 217 °C - 219 °C (acetona/hexano), $[\alpha]_D$: + 84,4° (c = 0,52, CH_3OH).

Ejemplo 5

1-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-fenilsulfonilhidrazona

3,14 g (10 mmol) de 1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona daban, según el procedimiento general para la formación de la hidrazona, 4,0 g (85 %) de la hidrazona del ácido 17-bencensulfónico, que cristalizaba en la solución etanólica reaccionante. Punto de fusión: 200 °C - 202 °C.

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno

La olefinación de 4,0 g (8,54 mmol) de hidrazona resultó en 1,96 g (76 %) de tetraeno, que se cristalizó en etanol luego de cromatografiar. Punto de fusión: 109 - 111°C.

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

A partir de 1,50 g (5,03 mmol) de la olefina se obtuvieron, por formación de bromohidrina y deshalogenación, 0,872 g (55 %) del alcohol 16β.

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

La inversión de 0,50 g (1,58 mmol) del alcohol 16β daba 0,46 g (92 %) del epímero 16α.

1-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (5)

Se monodesmetilaron 0,25 g (0,79 mmol) de derivado 1,3-dimetoxi para obtener 0,18 g (75 %) de metoxidiol. Punto de fusión luego de triturar en tolueno: 90 - 93°C.

Ejemplo 6

1-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (6)

La desmetilación en el nivel 16α de 0,35 g (1,11 mmol) del derivado dimetoxi daba 0,218 g (65 %) de monometiléter. Punto de fusión: 240 - 242°C (acetona/cloroformo).

Ejemplo 7

11-nitrato de 3,11β,16β-trihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno

3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trieno

Se presentan 8,00 g (29,4 mmol) de estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol en 50 ml de piridina a temperatura ambiente, se mezclan bajo agitación con 10 ml de anhídrido acético y se los deja reaccionar a continuación durante la noche. Para procesar se introduce la mezcla reaccionante en agua helada (3 l), con lo que el producto de la reacción se separa precipitando. El precipitado se recolecta en un filtro de vidrio sinterizado, se lava minuciosamente con agua destilada, se seca y, finalmente, se toma en diclorometano (500 ml). Se lava la fase orgánica con solución diluida de bicarbonato y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se cristaliza el residuo orgánico en acetona/hexano. Producción: 8,40 g (80 %).

11-nitrato de 3,16β-diacetiloxi-9,11β-dihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno

Se mezcla bajo agitación, de a porciones y en el curso de 10 minutos, una suspensión de 7,85 g (22,0 mmol) de 3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trieno en 200 ml de ácido acético acuoso (90 %) con 60,31 g (110 mmol) de nitrato de cerio y amonio. El educto esteroidal se va disolviendo durante el transcurso de la reacción. Luego de 5 horas se vierte la solución de la reacción en agua helada (6 l) y se aspira el precipitado rojo-amarillento, el que luego es secado exponiéndolo al aire. El producto crudo es tomado entonces en acetato de etilo (600 ml), se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo pardo-rojizo se cromatografía sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, 9:1). Producción: 5,10 g (53 %), punto de fusión: 173 °C - 175 °C (acetona/hexano).

11-nitrato de 3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol

A una solución de 2,42 g (5,58 mmol) de 11-nitrato

de 3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trien-9,11β-diol y 2,90 ml (18,31 mmol) de trietilsilano en 60 ml de diclorometano anhidro enfriada a -15 °C se le hace gotear, bajo agitación, 5,0 ml de eterato de trifluoruro de boro. Se deja reaccionar inicialmente 1 hora a -15 °C y luego otra hora a 0 °C antes de introducir la mezcla reaccionante en agua helada que contiene bicarbonato. La mezcla del producto se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se cromatografía sobre sílicagel (hexano/acetato de etilo, gradiente hasta 7:3). Producción: 1,58 g (68 %), punto de fusión: 188 °C - 190 °C (acetona/hexano).

11-nitrato de 3,11β,16β-trihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno (7)

Se toman 1,31 g (3,14 mmol) del diacetato descripto precedentemente en 60 ml de diclorometano, se mezclan con 20 ml de hidróxido de potasio metanólico (3 %) y se agitan durante 4 horas en una atmósfera de gas protector (argón). Para procesar se mezcla con 500 µl de ácido acético, se diluye con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se cristaliza en diclorometano. Producción: 874 mg (83 %), punto de fusión: 170 - 171°C, con descomposición, $[\alpha]_D$: + 68,9° (c = 0,52, CH_3OH).

Ejemplo 8

11-nitrato de 3,11β,16α-trihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno (7)

A una solución de 820 mg (2,46 mmol) de diol 16β en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro se agregan 2,26 g (8,62 mmol) de trifenilfosfina y 325 µl de ácido fórmico. A continuación se le hace gotear lentamente, bajo agitación y a temperatura ambiente, 1,34 ml (8,62 mmol) de azodicarbonato de dietilo. A continuación se deja reaccionar 30 minutos a

temperatura ambiente, antes de verter en agua y extraer con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se la seca sobre sulfato de sodio. Se toma el producto crudo en 20 ml de diclorometano y se lo mezcla con 10 ml de hidróxido de potasio metanólico (3 %) y se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente bajo exclusión de oxígeno. Para procesar se diluye con ácido clorhídrico diluido, se extrae con diclorometano (200 ml), se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se cromatografía sobre sílicagel (diclorometano/acetona, gradiente hasta 4:1). Producción: 704 mg (85%) como espuma; $[\alpha]_D$: + 71,4° (c=0,50, CH_3OH).

Ejemplo 9

<u>18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol</u>

3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se disuelven, bajo una atmósfera de gas protector, 7,41 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y luego se mezclan con 6,4 g de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. A continuación se agregan 75 ml de agua. Luego de finalizada la generación de gases se agregan 45 ml de solución de hidróxido de sodio 3 M. En la mezcla reaccionante se hacen gotear lentamente, bajo enfriamiento, 45 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía del producto crudo sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 3+1) da 6,03 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Luego de la cristalización en metanol se obtienen cristales incoloros. Punto de fusión: 109 °C - 111 °C, $[\alpha]_D$: + 71° (c = 1,02; CH_3OH).

<u>18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (9)</u>

Se suspenden, bajo atmósfera de gas protector, 2 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol en 10 ml de tolueno. A esta solución se le hace gotear 26 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (30 % en volumen) y se la calienta a reflujo hasta completar la reacción (aproximadamente 10 horas). A la preparación enfriada se le agregan 10,6 ml de etanol y, bajo agitación y cuidadosamente, 32 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado. Luego de extraer con acetato de etilo se obtienen 1,85 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol crudo. La cristalización en acetato de etilo brinda 1,34 g de cristales incoloros. Punto de fusión: 194- 198°C, $[\alpha]_D$: + 69° (c = 0,99, dioxano).

Ejemplo 10

<u>18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol</u>

Se disuelven 0,5 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol en 25 ml de tolueno, con el agregado de 3,66 g de trifenilfosfina y 3,42 g de ácido 4-nitrobenzoico. A esto se le agregan lentamente, por goteo, 6,4 ml de solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno). Luego de 48 horas de reacción a temperatura ambiente se diluye con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio, agua y solución de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto obtenido se disuelve en 30 ml de metanol y se mezcla con 4,82 g de carbonato de potasio. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la saponificación. Para procesar se destila la mayor cantidad del metanol y se toma el residuo en acetato de etilo. Se lava con solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Luego de concentrar se obtienen 0,45 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol crudo. La

cristalización en acetato de etilo brinda 0,26 g de cristales incoloros. Punto de fusión: 210 °C - 213 °C

$[\alpha]_D$: + 67° (c = 1,01, dioxano).

Ejemplo 11

<u>18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol</u>

diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo

Se mezclan 1 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol con 4 ml de piridina y 4 ml de anhídrido acético, así como con 10 mg de 4-dimetilaminopiridina, y se deja reposar durante la noche. Para procesar se mezcla con hielo y se extrae con acetato de etilo. Los extractos unificados se lavan con solución de sulfato de cobre (10 %) y solución de cloruro de sodio saturada, y son secados sobre sulfato de magnesio. Se aíslan 1,32 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo en forma de una espuma incolora.

$[\alpha]_D$: + 50° (c = 1,08, CH_3OH).

diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo

Se agregan 1,32 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo a una mezcla constituida por 12 ml de cloruro de metileno, 18 ml de agua, 15 ml de acetona, 5,4 g de bicarbonato de sodio, así como 12 mg de bisulfato de tetra-n-butilamonio. Luego de estabilizar la temperatura a 10 °C se agregaron sucesivamente 11,1 g de monopersulfato de potasio (Caroat©). La mezcla reaccionante se agitó durante 4,5 horas a 10 °C. Para separar las sales se filtró luego sobre un vidrio sinterizado y se separó la fase orgánica del filtrado. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno y se secaron los extractos unificados sobre sulfato de magnesio. Luego de evaporar los solventes se obtuvieron 1,73 g de diacetato de 9α-hidroxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-

diilo crudo. El mismo se disuelve en 12 ml de cloruro de metileno. Se estabiliza la temperatura en -10 °C y se mezcla con 0,16 ml de ácido sulfúrico (70 %). Luego de completarse la reacción se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio y se separa la fase orgánica. Luego de secar y evaporar el solvente se obtienen 1,33 g de un aceite pardo. La purificación sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 3+1) brinda 0,63 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo como espuma incolora.

18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol (11)

Se disuelven 0,63 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo en 50 ml de metanol y se mezclan con 4,72 g de carbonato de potasio. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la saponificación. Para procesar se destila la mayor cantidad del metanol y se toma el residuo en acetato de etilo. Se lava con solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Luego de concentrar se obtienen 0,49 g de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol como cristales amarillos.

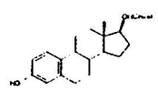
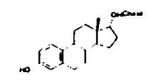
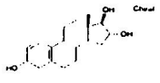
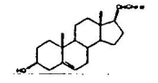
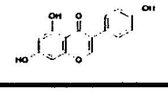
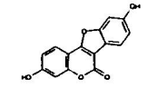
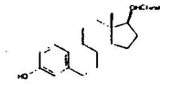
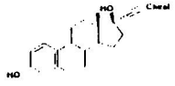
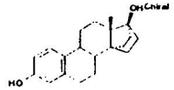
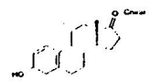
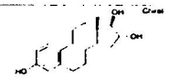
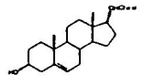
ESTROGENO	ESTRUCTURA	hER α RBA*	hER β RBA*	ERß/ERα	ÚTERO DE RATA ER(RBA)	PRÓST.DE RATA ER(RBA)	ER DE PRÓST. /ER DE ÚTERO
Estradiol		100	100	1	100	100	1
ESTERONA		60	37	0.6	3	2	0.8
17α-Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androstendiol		6	17	3	0.1	5	50
GENISTEÍNA		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

TABLA 1

*: Citado en Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

ESTROGENO	ESTRUCTURA	hER α RBA*	hER β RBA*	ERß/ERα	ÚTERO DE RATA ER(RBA)	PRÓST.DE RATA ER(RBA)	ER DE PRÓST. /ER DE ÚTERO
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Ethinylestradiol		111	46	0.4	345	35	0.1
CICLOTRIOL		36	10	0.3	50	17	0.3
ESTERONA		7	5	0.7	3	2	0.8
Estriol		7	14	2	4	20	5
5-Androstendiol		1.7	10	6	0.1	5	50

TABAL 2

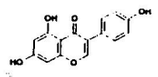
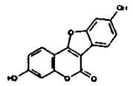
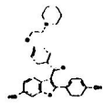
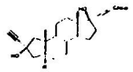
GENISTEÍNA		0.4	23	57	0.1	10	100
Coumestrol		23	100	4.5	1.3	24	18
Raloxifen		63	9	0.14	91	1.5	0.02
Anordiol		15	0.2	0.01	6.6	<0.01	<0.01

TABLA 2

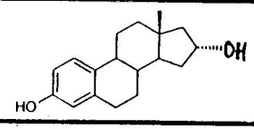
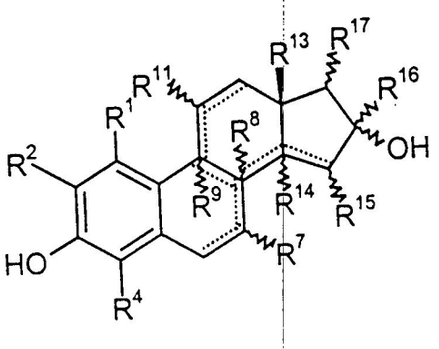
COMPUESTO	Struktur	in vitro			in vivo	
		ENLACE RECEPTOR	PROST.RATA	UTERO RATA	50 % PROTECCIÓN OSEA	50 % ESTIMULACIÓN DE UTERO
		ERβ (RBA)/ERα (RBA)	ER(RBA)	ER(RBA)	[µg/animal]	
16α-Estradiol		6	50	9	3	30

TABLA 3

R E I V I N D I C A C I O N E S

1- Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, **caracterizados porque** responden a la fórmula general I´



(I)

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos

dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo,trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición β;

y

R^{14} un grupo alquilo en posiciíon α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo

en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino =NR$^{15'}$ (R$^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno;

R^{16} un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^{17} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β,

exceptuando los compuestos estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol, estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16α-diol, así como el estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16β-diol.

2- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** los restos R^{1} a R^{17}, independientemente

entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo i-propilo en posición α o β, un resto arilo, en casos dados, sustituido, un grupo trifluormetilo en posición α o β, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo o un grupo etilo en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo o un grupo pentafluormetilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo en posición α o β, un átomo de flúor en posición α o β; un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β, un grupo metoxi en posición α o β, un resto fenilo o 3-metiltien-2-ilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo o un grupo etilo en posición β;

y

R^{14} un átomo de hidrógeno en posición α o β o un grupo metilo en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno;

R^{16} un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etinilo, un grupo propinilo o un grupo trifluormetilo;

R^{17} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, significan un doble enlace adicional entre los átomos de carbono 9 y 11.

3- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

4- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β,

un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

5- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, caracterizados porque en ellos significan

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónico o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

6- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o

ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

7- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o

ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

8- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

9- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

10- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** las líneas intermitentes representan uno o varios dobles enlaces conjugados.

11- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7.

12- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

13- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 8 y 9.

14- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 9 y 11.

15- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 8 y 14.

16- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 11 y 12.

17- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 14 y 15.

18- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, así como entre los átomos de carbono 8 y 9.

19- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

20- Compuestos acordes con la reivindicación 10,

caracterizados porque se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 11 y 12.

21- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

22- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, los átomos de carbono 11 y 12, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

23- Compuestos acordes con una de las reivindicaciones 1 a 22, **caracterizados porque** uno o los dos grupos hidroxilo ubicados en los carbonos 3 y 16 está(n) esterificado(s) con ácidos carbónicos alifaticos o aromáticos, o con α- o β-aminoácidos.

24- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados por** ser los mismos

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-trifluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-pentafluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-i-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

25- Compuestos acordes con la reivindicación 24, **caracterizados por** ser los mismos

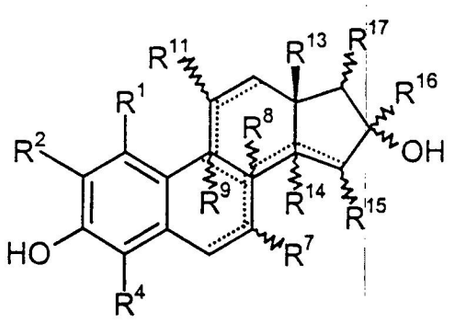
7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

26- Empleo de derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno que responden a la fórmula general I´



(I')

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo,trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos

dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición β;

y

R^{14} un grupo alquilo en posiciíon α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno;

R^{16} un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^{17} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de

hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β,

caracterizado por el tratamiento de enfermedades y estados condicionados por deficiencia de estrógeno en la mujer y en el hombre.

27- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento de trastornos peri- y postmenopáusicos.

28- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento de trastornos peri- y postandropáusicos.

29- Empleo acorde con la reivindicación 27, **caracterizado por** la prevención y el tratamiento de oleadas de calor, perturbaciones en el sueño, irritabilidad, variaciones del estado de ánimo, incontinencia, atrofia vaginal y melancolía condicionada por deficiencia hormonal.

30- Empleo acorde con la reivindicación 29, **caracterizado por** la prevención y el tratamiento de enfermedades del tracto urogenital.

31- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención y la terapia de enfermedades del estómago y del intestino.

32- Empleo acorde con la reivindicación 31, **caracterizado por** la prevención y la terapia de úlceras y diatesis hemorrágicas en el tracto estomacal-intestinal.

33- Empleo acorde con la reivindicación 32, **caracterizado por** la prevención y la terapia de neoplasias.

34- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento in vitro de la infertilidad masculina.

35- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento in vivo de la infertilidad masculina.

36- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento in vitro de la infertilidad femenina.

37- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento in vivo de la infertilidad femenina.

38- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la terapia de sustitución de hormonas (HRT).

39- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la terapia de disturbios condicionados por deficiencia de hormonas en disfunciones ováricas condicionadas por vía quirúrgica, medicamentosa u otra.

40- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la profilaxis y la terapia de pérdida de masa ósea condicionada por deficiencia de hormonas.

41- Empleo acorde con la reivindicación 40, **caracterizado por** la profilaxis y la terapia de la osteoporosis.

42- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y la terapia de enfermedades cardiocirculatorias.

43- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de enfermedades vasculares.

44- Empleo acorde con la reivindicación 43, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de la aterosclerosis.

45- Empleo acorde con la reivindicación 43, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de hiperplasias neoíntimas.

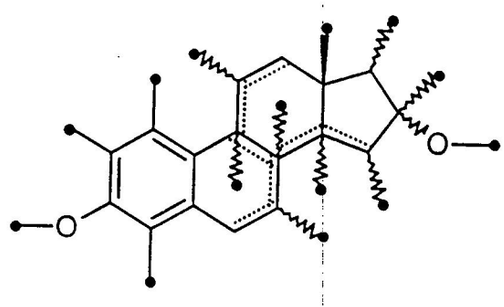
46- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas condicionadas por deficiencia de hormonas.

47- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, así como la afectación de la capacidad de memoria y de aprendizaje condicionada por deficiencia de hormonas.

48- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del sistema inmunológico.

49- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención y el tratamiento de hiperplasias prostáticas benignas (BPH).

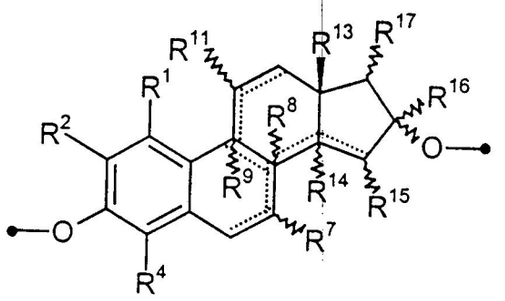
50- Empleo del sector estructural que responde a la fórmula II



(II)

caracterizado como componente de la estructura completa de compuestos que presentan una disociación a favor de su acción estrógena en los huesos en comparación con la desarrollada en el útero.

51- Empleo del sector estructural que responde a la fórmula II´



(II')

y acorde con la reivindicación 50,

caracterizado porque, en la misma, los restos $R^{1´}$ a $R^{17´}$, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

$R^{1´}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

$R^{2´}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{4´}$ un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o

insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{7'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{8'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

$R^{9'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo,trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

$R^{11'}$ un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{13'}$ un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición β;

y

$R^{14'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos

de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

$R^{15'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

$R^{14'}$ y $R^{15'}$ en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos por dos átomos de halógeno;

$R^{16'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

$R^{17'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β.

52- Composiciones farmacéuticas, **caracterizadas porque** contienen a lo menos un compuesto acorde con una de las reivindicaciones 1 a 25, así como un vehículo farmacéuticamente compatible.

Título: Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, empleo de los mismos y de partes estructurales de los mismos y composiciones farmacéuticas que lo contienen

R E S U M E N

Nuevos compuestos como drogas activas farmacéuticas, los que presentan, in vitro, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, in vitro, una acción preferencial en huesos, en comparación con la desarrollada en el útero, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

Los nuevos compuestos se tratan de 16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos que portan en su estructura esteroide otros sustituyentes, así como pueden presentar uno o varios dobles enlaces adicionales en los anillos B, C y D.