

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07J	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/47603 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. August 2000 (17.08.00)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01073 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 2000 (09.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 06 159.9 9. Februar 1999 (09.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜNZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Str. 4, D-13347 Berlin (DE). KNAUTHE, Rudolf [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). LESSL, Monika [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstr. 5 A, D-13505 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE]; Woellenbeck 101, D-45740 Mülheim a. d. Ruhr (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Neue Hochstr. 11, D-13347 Berlin (DE). MÜLLER, Gerd [DE/DE]; Magdelstieg 132, D-07745 Jena (DE). KOSEMUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, D-99091 Erfurt (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01073 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 2000 (09.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 06 159.9 9. Februar 1999 (09.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜNZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Str. 4, D-13347 Berlin (DE). KNAUTHE, Rudolf [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). LESSL, Monika [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstr. 5 A, D-13505 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE]; Woellenbeck 101, D-45740 Mülheim a. d. Ruhr (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Neue Hochstr. 11, D-13347 Berlin (DE). MÜLLER, Gerd [DE/DE]; Magdelstieg 132, D-07745 Jena (DE). KOSEMUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, D-99091 Erfurt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01073 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 2000 (09.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 06 159.9 9. Februar 1999 (09.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜNZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Str. 4, D-13347 Berlin (DE). KNAUTHE, Rudolf [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). LESSL, Monika [DE/DE]; Wilhelmstr. 9, D-13467 Berlin (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstr. 5 A, D-13505 Berlin (DE). HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE]; Woellenbeck 101, D-45740 Mülheim a. d. Ruhr (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Neue Hochstr. 11, D-13347 Berlin (DE). MÜLLER, Gerd [DE/DE]; Magdelstieg 132, D-07745 Jena (DE). KOSEMUND, Dirk [DE/DE]; Ulan-Bator-Str. 51, D-99091 Erfurt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: 16-HYDROXYESTRATRIENES AS SELECTIVE ESTROGENS (54) Bezeichnung: 16-HYDROXYESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE (57) Abstract The invention relates to novel compounds as pharmaceutical agents which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of the rat prostate than to estrogen receptor preparations of the rat uterus and which preferably have in vivo a preferential effect on bones as compared to the uterus and/or a marked effect with regard to the stimulation of the expression of the 5HT_{2a} receptor and transporter. The invention also relates to the production and to the use in therapy of these compounds and to pharmaceutical administration forms containing said novel compounds. The novel compounds are 16α and 16β hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene which carry additional substituents at the steroid backbone and one or more additional double bonds on the B, C and/or D rings. (57) 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 vorzugsweise in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. 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.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

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 vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT2a-Rezeptor und –transporter aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.

Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neuartige steroidale gewebe selektive Estrogene.

Hintergrund der Erfindung

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

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

Neuere Untersuchungen belegen zudem eine protektive Wirkung von Estrogenen gegen neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Alzheimersche Krankheit (Henderson 1997,

Neurology 48 (Suppl 7): S27-S35; Birge 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S36-S41), eine schützende Wirkung auf Gehirnfunktionen, wie Gedächtnisleistung und Lernfähigkeit (McEwen et al. 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S8-S15; Sherwin 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S21-S26), sowie gegen hormondefizienzbedingte Stimmungsschwankungen (Halbreich 1997, Neurology 48 (Suppl 7): S16-S20).

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

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

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der 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 ‚ER α ‘. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

Estrogenrezeptor beta (ER β)

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

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

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER β -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thopson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die Testis (Mosselmann S et al. 1996 Febs Lett 392 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, daß Estrogene über ER β Organfunktionen regulieren. Daß ER β in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β -(β ERKO)-Knockout-Mäusen:Ovariectomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in

Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER β .

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

Westerlind et al., 1998, beschreiben eine differentielle Wirkung von 16 α -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 16 α -Hydroxyestron 3-fach besser an den humanen Estrogenrezeptor β (ER β), als an den humanen Estrogenrezeptor α (ER α) 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 ER β im Vergleich zu ER α zurückzuführen.

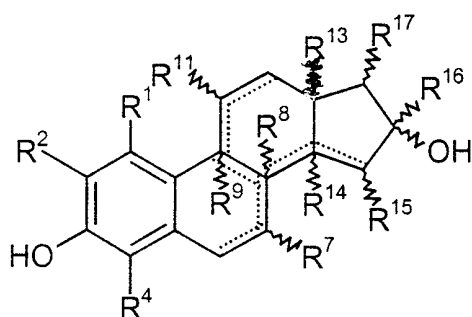
Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER β verglichen mit ER α im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper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

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo vorzugsweise 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 vorzugsweise eine höhere Potenz hinsichtlich Protektion gegen hormondefizienz-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung und/oder ausgeprägte Wirkung hinsichtlich Stimulierung der Expression von 5HT_{2a}-Rezeptor und -transporter aufweisen.

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

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



(I)

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor

ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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 Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe estrogendefizienzbedingter Krankheiten und Zustände.

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

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R² ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁴ ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ 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;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ 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;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;

und entweder

- R¹⁴ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom

oder

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylen-Gruppe;

R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ 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-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol, 16 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol sowie 16 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Diese zuletzt genannten Verbindungen sind bereits bekannt; eine selektive estrogenische Wirkung und ihre Verwendung im Sinne vorliegender Erfindung ist bisher aber nicht beschrieben.

16 α -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 16 α -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.

3,16 α -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.

3,16-Dihydroxy-estratriene, die in Position 16 zusätzlich mit einer Ethinylgruppe substituiert sind, wurden im Patent FR 5099 beschrieben. Die 16 β -Ethinyl-verbindung kann als Mittel gegen erhöhte Cholesterinspiegel eingesetzt werden.

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 Iodatome 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(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, erwähnt.

Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettige 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 C₁-C₄-Alkoxygruppen.

Als perfluorierte Alkylgruppen seien beispielsweise Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl genannt. Vertreter der teilweise fluorierten Alkylgruppen sind zum Beispiel 2,2,2-Trifluorethyl, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl, 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 verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₁₄-Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure oder mit einer α - oder β -Aminosäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

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

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

Aromatische Carbonsäuren: Benzoessäure, 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'

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ 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'

R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

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

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

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

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest sowie für

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

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

- R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie für
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom.

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

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroarylrest,
- R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ 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

R⁷ 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;

R¹¹ 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

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein Wasserstoffatom.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die nachstehenden Verbindungen

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

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

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

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

18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -
diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -
diol.
14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

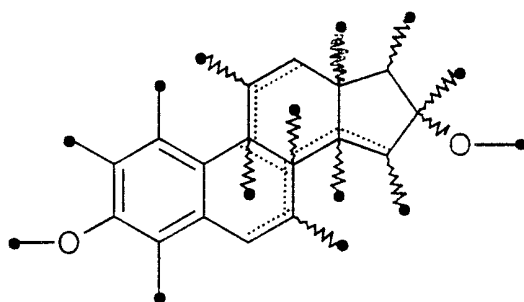
9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α ,11 β -Dimethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
16 α -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-16 α -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

und von diesen wiederum insbesondere die Verbindungen

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 β -Ethyl-estra-1.3.5(10)-trien-3.16 β -diol

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

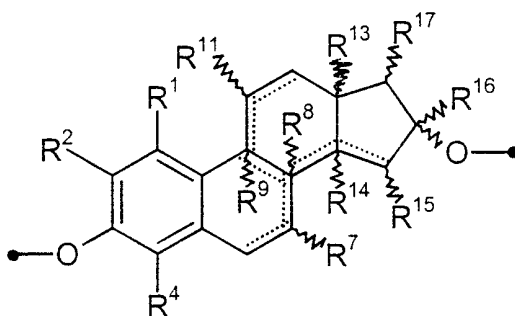


(II)

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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^{4'} ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder

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

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

und entweder

R^{14'} eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α - oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R^{15'} ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R^{16'} eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α - oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R^{17'} ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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.

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 vorzugsweise 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 ER α -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 Gemütskrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von hormondefizienz bedingten Beschwerden bei

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

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

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 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 prostaticer Erkrankungen Verwendung finden..

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

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

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

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

Eine Dosisereinheit 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, Baumwollsamensöl, Sojabohnensöl, Rizinusöl und Sesamöl.

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

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

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

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

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

Methoden

Estrogenrezeptorbindungsstudien

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

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

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

Weiterhin wurde die Prädiktivität des 'Prostata-ER versus Uterus-ER-Testsystems' hinsichtlich gewebe selektiver 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 (Tabelle 2).

Knochenuntersuchungen

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

Messungen werden im Abstand von 4 - 6 mm vom Gelenkkopf der proximalen Tibia durchgeführt.

Durch die Ovariectomie vermindert sich die Dichte des trabekulären Knochens im gemessenen Bereich von ca. 400 mg Ca²⁺/cm³ auf ca. 300 mg Ca²⁺/cm³. 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 2 zeigt die Ergebnisse für die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol sowie für die Verbindungen der Beispiele 3, 4, 9, 10 und die Verbindungen 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol und 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Sie zeigen eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als am Estrogenrezeptor aus Rattenuterus; für die Verbindung Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol ER(RBA) Rattenprostata = 50 und ER(RBA) Rattenuterus = 9. In vivo spiegelt sich dies in den stark unterschiedlichen Mengen Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol wider, die eine 50%ige Knochenprotektion [3 μ g/Tier] bzw. eine 50%ige Uterusstimulation [30 μ g/Tier] bewirken, bezogen auf den Knochenmasseverlust, der in ovariectomierten, unbehandelten weiblichen Ratten 28 Tage nach der Ovariectomie 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). Ovariectomierte Ratten werden über 7 Tage mit der Testsubstanz oder Vehikel behandelt (Applikation: subkutan oder oral, 6-mal täglich). Am Tag 7 nach der ersten Applikation werden die Tiere dekapitiert, das Uterusgewicht wird bestimmt und der Oxytozinrezeptor mRNA Spiegel wird mittels in situ Hybridisierung an

geeigneten Gehirnschnitten untersucht. Es werden die ED₅₀-Werte hinsichtlich Stimulierung von Uteruswachstum und Induktion der Oxytozinrezeptor mRNA bestimmt.

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

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

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

Einerseits lassen sich insbesondere 3,16-geschützte Abkömmlinge der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, gegebenenfalls aber auch die freien Diole, für Modifikationen an einzelnen Positionen des Gerüsts einsetzen.

Die Synthese von 11-Nitratestern stellt ein typisches Beispiel dar. Ausgangspunkt bildet das bekannte Diacetat von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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 benzyllischen C(9)-Hydroxylgruppe liefert bereits den als Diacetat geschützten 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β ,16 β -triol. Aus einer Inversion der C(16)-Hydroxylgruppe resultiert dann nach Verseifung der epimere 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Das soeben skizzierte Syntheschema ist aber auch in der Umkehr zu durchlaufen, wenn man das

Diacetat des Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diols als Ausgangspunkt wählt. Auf diese Weise ergibt sich der 11-Nitratester in der 16 α -Hydroxyreihe zuerst. Weitere Verbindungen, die aus Zwischenprodukten resultieren, wie z.B. die 11-Nitratester von Estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11 β -16 ξ -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(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; Tetrahedron 1969, 25, 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 und J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk.1 1996, 1269.); C(13 α) Mendelev Comm. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410 erhalten werden können, durch Transposition der Sauerstofffunktionalität (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.

Bei der Einführung eines Substituenten in der Position 7 des Steroidgerüsts entstehen meist Gemische der 7 α - und 7 β -Stellungsisomeren. Diese lassen sich nach dem Fachmann geläufigen Methoden, beispielsweise chromatographisch, in die einzelnen Isomere auftrennen.

Für den Fall des C(3)-Methylethers von 8 α -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 16 β -Alkohol, der nach bekannten Methoden in das 16 α -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 16 α -Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16 β -Hydroxysterioide gebildet. Nach der Spaltung der 3-Methoxygruppe werden Estra-1,3,5(10)-3,16 α -diole erhalten. Durch Inversion der Konfiguration an C-Atom 16, z. B. durch Mitsunobu-Reaktion (Synthesis 1980, 1), werden wiederum die 16 β -Hydroxyestratriene erhalten.

Die breite Anwendbarkeit der soeben skizzierten Synthesewege wird an weiteren Beispielen, so etwa für 3-Methoxy-7 α -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)- $\rightarrow$ 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 15 α -Hydroxyestron mit bekannten Verfahren in 15 β -Fluorestron überführt, indem man mit Diethylaminoschwefeltrifluorid umsetzt oder das entsprechende 15 α -Mesylat mit Tetra-n-butylammoniumfluorid zur Reaktion bringt (J. Chem. Res.(M) 1979, 4728-55).

Die so zugänglichen 15 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-17-one werden in Tosylhydrazone überführt. Die Bamford-Stevens-Reaktion 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 17 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -ol überführt werden.

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 9 α -Hydroxysterioide 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-3,16 α -diylldiacetat kann die entsprechende 9 α -Hydroxyverbindung hergestellt werden. Die Dehydratisierung dieses tertiären Alkoholes führt zu 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat. Nach der Verseifung erhält man 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -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.

Beispiel 1**8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-phenylsulfonylhydrazon**

Eine Suspension von 5,68 g (20 mmol) 3-Methoxy-8 α -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-8 α -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.

17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -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), Ausbeute 3,50 g (75%) als Öl.

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

Eine Lösung von 3,50 g (9,60 mmol) 17 α -Brom-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -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 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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 $[\alpha]_D +13,6^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 2

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

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

Zu einer Mischung aus 1,50 g (5,24 mmol) 3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -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 16 α -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 %).

8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (2)

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 $[\alpha]_D +19,8^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 3

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

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

Aus 4,70 g (15,75 mmol) 3-Methoxy-7 α -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.

3-Methoxy-7 α -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.

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

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

7 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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, $[\alpha]_D +73,8^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

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

Aus 0,74 g (2,58 mmol) 3,16 β -Diol konnten durch Epimerisierung/Verseifung an C(16) 0,434 g (59 %) des 16 α -Derivates erhalten werden, Schmelzpunkt 217-219 °C (Aceton/Hexan), $[\alpha]_D +84,4^\circ$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 5**1-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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-tetraen

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-16 β -ol

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

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

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

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

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

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

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

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

Man legt 8,00 g (29,4 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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 Rückstand wird aus Aceton/Hexan umkristallisiert, Ausbeute 8,40 g (80 %).

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

Eine Suspension von 7,85 g (22,0 mmol) 3,16 β -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).

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

Zu einer auf -15 °C gekühlten Lösung von 2,42 g (5,58 mmol) 3,16 β -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-9,11 β -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).

3,11 β ,16 β -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 Kalilauge (3 %ig) versetzt und in einer Schutzgasatmosphäre (Argon) vier Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 500 μ l 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. $[\alpha]_D^{+68,9^\circ}$ (c 0,52, CH₃OH).

Beispiel 8

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

Zu einer Lösung von 820 mg (2,46 mmol) 3,16 β -Diol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man 2,26 g (8,62 mmol) Triphenylphosphin und 325 μ l Ameisensäure. Anschließend tropft man in diese Lösung unter Rühren langsam 1,34 ml (8,62 mmol) Azodicarbonsäurediethylester 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. $[\alpha]_D +71,4^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Beispiel 9

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

3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -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-3,16 α -diol. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man farblose Kristalle; Fp. 109 ... 111 °C; $[\alpha]_D = +71^\circ$ (Chloroform, c = 1,02).

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

2 g 3-Methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16 α -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-3,16 α -diol. Die Umkristallisation aus Ethylacetat liefert 1,34 g farblose Kristalle; Fp. 194 ... 198 °C; $[\alpha]_D = +69^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

Beispiel 10

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

0,5 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -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 eingeeengt.

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-3,16 β -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 0,26 g farblose Kristalle; Fp. 210 ... 213 °C; $[\alpha]_D = +67^\circ$ (Dioxan, c = 1,01).

Beispiel 11

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

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

1 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -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-3,16 α -diyldiacetat in Form eines farblosen Schaumes isoliert; $[\alpha]_D = +50^\circ$ (Chloroform, c = 1,08).

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

Zu einer Mischung bestehend aus 12 ml Methylenchlorid, 18 ml Wasser, 15 ml Aceton, 5,4 g Natriumhydrogencarbonat sowie 12 mg Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat werden 1,32 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat gegeben. Nach Temperierung auf 10 °C wurden 11,1 g Kaliummonopersulfat (Caroat[®]) sukzessive zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4,5 h bei 10 °C gerührt. 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 9 α -Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetat erhalten. Dieses wird in 12 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird auf -10 °C temperiert und mit 0,16 ml Schwefelsäure (70 %) versetzt. 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-3,16 α -diyldiacetat als farblosen Schaum; $[\alpha]_D = +123^\circ$ (Chloroform; c = 1,02).

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

0,63 g 18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -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-3,16 α -diol als gelbliches Kristallisat erhalten; Fp. 196 ... 202 °C; $[\alpha]_D = +163^\circ$ (Dioxan; c = 1)

Beispiel 12**Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol****Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat**

Analog zu Beispiel 11 werden ausgehend von 19,9 g (55,82 mmol) Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetat 12,69 g (35,8 mmol; 64% d. Th.) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat gewonnen.

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol (12)

Analog zu Beispiel 11 werden 12,5 g (35,26 mmol) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetat verseift. Es werden 9,53 g (35,26 mmol; 99 % d. Th.) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol als nahezu farbloses Kristallisat erhalten. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert farblose Kristalle; Fp. 237 .. 244 °C; $[\alpha]_D = +163^\circ$ (Dioxan; c = 1,12)

Beispiel 13**13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien**

2,5 g (8,79 mmol) 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 1,96 g (10,55 mmol) Tosylhydrazid werden in 15 ml eines Gemisches aus Ethanol und Eisessig (4+1, v/v) 6 h am Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Das erhaltene dunkelbraune Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4 + 1). Man erhält 2,49 g eines farblosen, amorphen Festoffes; $[\alpha]_D = -58^\circ$ (Dioxan, c = 0,99).

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen

2,43 g (5,37 mmol) 3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien werden im 20 ml wasserfreiem Methyl-tert.-butylether suspendiert. Zu dieser Suspension werden langsam 1,61 ml einer 10 M n-Butyllithiumlösung in Hexan getropft. Es wird 1 h bei RT gerührt. Unter Kühlung werden 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft. Nach Abtrennung der organischen Phase extrahiert man mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Rohprodukt (2,1 g braunes Öl) wird an Kieselgel chromatographiert wobei 0,81 g 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen als farbloses Öl erhalten werden; $[\alpha]_D = -6^\circ$ (Chloroform; $c = 0,94$).

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

0,81 g (3 mmol) 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen werden unter Schutzgas in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,73 g 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend versetzt man mit 15 ml Wasser. Nach beendeter Gasentwicklung werden 7,8 ml 3 M Natriumhydroxidlösung zugesetzt. In das Reaktionsgemisch werden dann unter Kühlung 7,8 ml Wasserstoffperoxidlösung (30%) langsam eingetropft. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und extrahiert mit Ethylacetat. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1) ergibt 604 mg 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol in Form eines farblosen Öles.

13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (13)

0,55 g 3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol werden unter Schutzgas in 10 ml Toluol heiß gelöst. Zu dieser Lösung tropft man eine Mischung aus 2,3 ml Diisobutylaluminiumhydrid und 5,4 ml Toluol und erhitzt bis zur vollständigen Umsetzung am Rückfluß (ca. 4 h). Zum abgekühlten Ansatz werden 2,1 ml Ethanol und unter Kühlung vorsichtig 6 ml halbkonzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat wäscht man die organische Phase neutral und trocknet über Magnesiumsulfat. Es werden 362 mg 13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol erhalten. Die Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle; Fp. 224 ... 231 °C; $[\alpha]_D = +61^\circ$ (Pyridin, $c = 1,13$).

Beispiel 14**9 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3-Methoxy-17-tosylhydrazono-9 β -estra-1,3,5(10)-trien**

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloser Schaum.

3-Methoxy-9 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloses Öl.

3-Methoxy-9 β -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farbloses Öl.

9 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (14)

Analog zu Beispiel 13 dargestellt. Farblose Kristalle; Fp. 140 ... 145 °C; $[\alpha]_D = -91^\circ$ (Dioxan; c = 0,98).

Beispiel 15**3,16 α -Bis(benzvloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on****3,16 α -Bis(benzvloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen**

4 g Natriumhydrid (80% in Paraffinöl, 25,52 mmol) werden unter Schutzgas zu 32 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gegeben. In dieses Gemisch wird eine Lösung von 7,67 (26,97 mmol) 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol in 40 ml Tetrahydrofuran eingetropft. Nach abgeschlossener Gasentwicklung fügt man 13,84 g (80,91 mmol) Benzylbromid zu. Nach beendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung langsam in Wasser (ca. 1 l) getropft. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden 14 g braunes Öl erhalten. Chromatographie an Kieselgel ergibt 10,2 g (21,9 mmol; 81,3 % d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen als farbloses Öl; $[\alpha]_D = +110^\circ$ (Chloroform, c = 1,01).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol

10 g (21,5 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen werden unter Schutzgas in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 12,9 g (107,61 mmol) Catecholboran sowie 0,99 g (43,1 mmol) Lithiumborhydrid zugegeben. Nach beendeter Umsetzung wird mit 100 ml Wasser vorsichtig hydrolysiert. Es werden dann 95 ml 3N Natronlauge zugesetzt und unter Kühlung 95 ml Wasserstoffperoxid (30%) eingetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend mit Ethylacetat extrahiert. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1) ergibt 8,73 g (18,08 mmol; 84% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol als farblosen Schaum; $[\alpha]_D = -48^\circ$ (Chloroform; c = 0,96).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on (15)

0,89 g (1,84 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,98 g (4,6 mmol) Pyridiumchlorochromat versetzt. Es wird 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird daraufhin mit Tetrachlormethan verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 4+1). Es werden 0,63 g (1,31 mmol; 71% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Feststoff erhalten; $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Chloroform; c = 0,96); IR (ν C=O) = 1705 cm⁻¹.

Beispiel 16**3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on****3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen**

Analog zu Beispiel 15 werden aus 8,7 g (32,17 mmol) Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol 12,83 g (28,47 mmol; 88% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen als farbloses Öl gewonnen; $[\alpha]_D = +96^\circ$ (Chloroform, c = 1).

3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol

Analog zu Beispiel 15 werden aus 12,74 g (28,27 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen 9,43 g (20,2 mmol; 71% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol als farbloser Feststoff gewonnen; $[\alpha]_D = -44^\circ$ (Chloroform; c = 1,02).

3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on (16)

Analog zu Beispiel 15 werden aus 3 g (6,4 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol 1,91 g (4,09 mmol; 64% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on gewonnen; $[\alpha]_D = +197^\circ$ (Chloroform; c = 0,96); IR (ν C=O) = 1709 cm^{-1} .

Beispiel 17**9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on**

Unter Schutzgas werden 0,8 g (7,13 mmol) Kalium-tert.-butylat in 6,26 ml tert.-Butanol gelöst; 0,8 g (1,66 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden in 15,57 ml Methyljodid gelöst und in die erste Lösung getropft. Nach 15 min werden 50 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugesetzt. Die Extraktion mit Ethylacetat liefert einen gelben Schaum, welcher an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 7+1) chromatographiert wird. Es werden 0,6 g (1,21 mmol; 73% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Schaum erhalten; $[\alpha]_D = +216^\circ$ (Chloroform, c = 1,03); IR (ν C=O) = 1705 cm⁻¹.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

0,76 g (1,54 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden mit 5 ml Triethylenglycol in einem Kolben vorgelegt. Zu dieser Mischung gibt man eine Lösung von 2,16 g (38,15 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Triethylenglycol sowie 1,54 g (30,8 mmol) Hydrazinhydrat. Dieses Gemisch wird 4 h auf 210 °C erhitzt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Natriumchloridlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die organischen Phasen werden mit verdünnter Salzsäure, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 14+1). Dabei fallen 0,66 g (1,37 mmol; 89% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl an; $[\alpha]_D = +47^\circ$ (Chloroform, c = 0,93).

9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (17)

0,65 g (1,37 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,65 g Palladium-Kohle (10% Pd) versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 0,4 g (1,33 mmol; 97% d.Th.) 9 α -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zurückbleiben. Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Kristalle; Fp. 210 ... 215 °C; Fp. 210 ... 215 °C; $[\alpha]_D = +72^\circ$ (Dioxan; c = 0,99).

Beispiel 18**9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on**

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,497 g (1,06 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-on 0,379 g (0,78 mmol; 73% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on als farbloser Schaum gewonnen; $[\alpha]_D = +231^\circ$ (Chloroform, c = 1.03); IR (ν C=O) = 1709 cm⁻¹.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,715 g (1,48 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-on 0,458 g (0,98 mmol; 66% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl gewonnen; $[\alpha]_D = +61^\circ$ (Chloroform, c = 1,16).

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

Analog zu Beispiel 17 werden aus 0,476 g (1,01 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien 0,292 g (1 mmol; 99% d.Th.) 9 α -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol gewonnen. Die Umkristallisation liefert farblose Kristalle; Fp. 182 ... 186 °C; $[\alpha]_D = +77^\circ$ (Dioxan; c = 0,99).

Beispiel 19**11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol

0,6 g (1,25 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on werden unter Schutzgas in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wird auf -15 °C gekühlt und mit 4,17 ml 3M Methylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach vollständiger Umsetzung wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 6+1) chromatographiert, wobei 0,59 g (1,18 mmol; 95% d.Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol als farbloses Öl anfallen; $[\alpha]_D = -1^\circ$ (Chloroform, c = 0,99).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

0,5 g (1 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol werden unter Schutzgas in Methylenchlorid gelöst und mit 1,75 g (2,4 ml; 15,3 mmol) Triethylsilan versetzt. Es wird auf -10 °C gekühlt und mit 5,69 g (5 ml, 40 mmol) Bortrifluoridethyletherat versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und extrahiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 9+1) gereinigt. Es werden 0,327 g (0,68 mmol; 68% d. Th.) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien als farbloses Öl isoliert; $[\alpha]_D = +119^\circ$ (Chloroform, c = 0,99).

11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (19)

0,45 g (0,93 mmol) 3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,45 g Palladium-Kohle (10% Pd) versetzt und hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei 0,264 g (0,87 mmol; 94% d.Th.) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol zurückbleiben. Umkristallisation aus Ethylacetat liefert farblose Kristalle; Fp. 244 ... 251 °C; $[\alpha]_D = +197^\circ$ (Dioxan; c = 1,07).

Beispiel 20**11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (20)**

0,1 g (0,33 mmol) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in Toluol unter Zusatz von 0,35 g (1,33 mmol) Triphenylphosphin und 0,22 g (1,33 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Dazu werden langsam 0,6 ml (1,33 mmol) Diethylazodicarboxylatlösung (40 % in Toluol) getropft. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 50 °C erwärmt. Danach verdünnt man mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Das erhaltene Produkt wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 0,81 g (5,85 mmol) 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. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 2+1) chromatographiert, wobei 0,79 g (0,26 mmol; 78% d. Th.) 11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol gewonnen werden. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt farblose Kristalle; Fp. 175 ... 188 °C; $[\alpha]_D = +148^\circ$ (Dioxan; c = 0,95).

Beispiel 21**11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +2^\circ$ (Chloroform, c = 0,92).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +112^\circ$ (Chloroform, c = 1).

11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (21)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle aus Methyl-tert.-butylether; Fp. 243 ... 250 °C; $[\alpha]_D = +172^\circ$ (Dioxan, c = 0,96).

Beispiel 22**11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (22)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Farblose Kristalle aus Cyclohexan/Ethylacetat; Fp. 194 ... 199 °C; $[\alpha]_D = +177^\circ$ (Dioxan, c = 0,97).

Beispiel 23**11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl.

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl.

11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (23)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle 242 ... 255 °C; $[\alpha]_D = +140^\circ$ (Pyridin, c = 0,99).

Beispiel 24**11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (24)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Farblose Kristalle 152 ... 156 °C; $[\alpha]_D = +148^\circ$ (Dioxan, c = 0,95).

Beispiel 25**11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -ethylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol**

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = -3^\circ$ (Chloroform, c = 1).

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -ethylestra-1,3,5(10)-trien

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farbloses Öl; $[\alpha]_D = +97^\circ$ (Chloroform, c = 1).

11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (25)

Analog zu Beispiel 19 dargestellt. Farblose Kristalle aus Ethylacetat; Fp. 245 ... 250 °C; $[\alpha]_D = +104^\circ$ (Dioxan, c = 1).

Beispiel 26**11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (26)**

Analog zu Beispiel 20 dargestellt. Amorpher Feststoff.

Beispiel 27**11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol**

In einem Gemisch aus 6 ml Ethanol und 4 ml Eisessig werden 1 g (3,3 mmol) 3-Hydroxy-11 β -methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on und 0,7 g (3,8 mmol) Toluol-4-sulfonsäurehydrazid bis zum Rückfluß erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von ca. 5 Stunden bei Siedehitze wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und das Produkt durch Eintropfen in ca. 100 ml Wasser isoliert. Durch Kochen des Rohproduktes in n-Hexan wird das enthaltene Wasser azeotrop entfernt.

Man erhält 1,14 g Produkt (73 % d.Th.).

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

469 mg (1 mmol) 11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol werden in 15 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Inertgas und starkem Rühren versetzt man die Lösung bei Raumtemperatur mit 1 ml (10 mmol) n-Butyllithiumlösung (10 M, n-Hexan). Die Reaktionslösung erwärmt sich bis zum Rückfluß. Nach ca. 10 min Reaktionszeit und Abkühlung erfolgt die Aufarbeitung durch Zutropfen von 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und 30 ml Essigsäureethylester. Die organische Phase wird mit Wasser/Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt reinigt man durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 1:1). Ausbeute 170 mg (60 % d.Th.)

11 β -Methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen

284 mg (1 mmol) 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol werden in 10 ml *tert*-Butylmethylether und 1 ml Pyridin mit 0,6 ml Triethylbromsilan umgesetzt. Nach 1 Stunde gibt man zur Reaktionssuspension 30 ml Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, gewaschen, getrocknet und Vakuum eingengt. Das so erhaltene ölige Produkt wird sofort in der nächsten Stufe (Hydroborierung) eingesetzt. Ausbeute 380 mg (95 % d.Th.)

11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (27)

380 mg (0,95 mmol) 11 β -Methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraen werden in 20 ml Tetrahydrofuran unter Inertgas gelöst. Nach Zugabe von 464 mg (3,8 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan rührt man die Reaktionslösung bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung. Anschließend werden 5 ml Wasser und nach beendeter Gasentwicklung 2 ml 5 N Natronlauge sowie 2 ml 30 %-ige Wasser-stoffperoxidlösung zugetropft. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und extra-hiert das entstandene Produkt mit Essigsäureethylester. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatografie an Kieselgel (n-Hexan/Chloroform/Methanol 45/45/10) aufgereinigt und aus Essigsäureethylester/n-Hexan kristallisiert. Man erhält farblose Kristalle: 230 mg (80% d.Th.).

Schmelzpunkt 212-222°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (Dioxan, c = 0,53)

Beispiel 28**11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (28)**

229 mg (0,76 mmol) 11 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 30ml Toluol zusammen mit 1,8 g (6,8 mmol) Triphenylphosphin und 1,14 g (6,8 mmol) 4-Nitrobenzoesäure gelöst. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise 2,7 ml (6,8 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (40% in Toluol). Nach 24-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester versetzt. Die so erhaltene organische Phase extrahiert man mit Natriumhydrogen-carbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird eingeeengt und anschließend das Produkt in Methanol aufgenommen. Nach Zugabe von 2,5 g Kaliumcarbonat wird die Suspension unter Rückfluß bis zur vollständigen Verseifung gekocht. Zur Aufarbeitung destilliert man das Methanol ab und nimmt das Rohprodukt in Essigsäureethylester auf, wäscht mit Wasser sowie Natriumchlorid-lösung und engt die Lösung ein. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Cyclohexan erhält man fast farblose Kristalle:

195 mg (85% d.Th.) ; Schmelzpunkt 195-200°C; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ (Dioxan, c = 1,18)

Beispiel 29**11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol**

590 mg (1,71 mmol) werden wie in Beispiel 28 beschrieben mit Toluol-4-sulfonsäurehydrazid umgesetzt. Durch Abkühlen der Reaktionslösung fällt in diesem Fall ein Teil des Produktes aus. Das Festprodukt wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 450 mg gelbliches Kristallinat (51 % d.Th.). Das in der Mutterlauge noch enthaltene Produkt kann durch Extraktion und entsprechender chromatografischer Aufarbeitung isoliert werden (303 mg, 38 % d.Th.).

11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

515 mg (1 mmol) 11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol setzt man wie im Beispiel 28 mit 1 ml (10 mmol) n-Butyllithiumlösung um. Man erhält 450 mg Rohprodukt, das in der nächsten Stufe zum Triethylsilylether umgesetzt wird.

11 β -Phenyl-3-triethylsilyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen

Entsprechend dem Beispiel 28 werden 450 mg 11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (Rohprodukt) zum Triethylsilylether umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 6/1) gereinigt und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Man erhält eine ölige Substanz. Ausbeute 320 mg (72 % d.Th. bezogen auf 515mg 11 β -Phenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol).

11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (29)

Die Hydroborierung erfolgt entsprechend Beispiel 27. 320 mg (0,72 mmol) 11 β -Phenyl-3-triethylsilyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen ergaben nach Aufarbeitung und Reinigung durch Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester, 70/30) und Kristallisation aus Methanol 183 mg (73 % d.Th.).

Schmelzpunkt 254-261 $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ (Dioxan, c = 0,09)

Beispiel 30**11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (30)**

Die Inversion der 16-Hydroxygruppe wurde entsprechend dem Beispiel 28 durchgeführt. 36 mg (0,1 mmol) 11 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol ergaben nach Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Essigsäureethylester, 70/30) und Kristallisation aus Toluol 25 mg (69 % d.Th.) farblose Kristalle.

Schmelzpunkt 241-247° $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (Dioxan, c = 0,31)

Beispiel 31**16 α -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol****3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on:**

2,4 g 18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol werden in 60 ml Aceton unter Zusatz von 2,5 ml Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wird auf 10 °C gekühlt und tropfenweise mit 4,2 ml Chromschwefelsäure (8 mol/l CrO₃) versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird mit Natriumhydrogensulfidlösung versetzt und die Hauptmenge des Acetones abdestilliert. Zum verbleibenden Rückstand werden ca. 100 ml Wasser gegeben. Anschließend wird das ausgefallene Steroid abgesaugt. Nach Trocknung erhält man 2,02 g 3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on in Form farbloser Kristalle; Fp. 264 ... 266 °C; $[\alpha]_D = -115^\circ$ (Pyridin, c = 0,743).

16 α -Ethinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (31)

Bei einer Temperatur von ca. 0°C werden 30ml Tetrahydrofuran mit Ethin gesättigt. Anschließend gibt man zur Lösung unter Kühlen und Rühren 3,4 ml (8,4 mmol) n-Butyllithiumlösung (2,5 M, Toluol). Die Temperatur sollte ca. 0°C betragen. Der so erhaltenen Suspension von Lithiumacetylid setzt man eine Lösung von 141 mg

(0,5 mmol) 3-Hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-16-on in 10 ml Tetrahydro-furan zu. Nach 30 Minuten Reaktionszeit bei ca. 0 °C wird die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure versetzt. Nach Abdestillieren des Tetrahydrofurans nimmt man den organischen Rückstand in Toluol auf, trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser und isoliert das Rohprodukt durch Einengen der Lösung unter Vakuum. Eine Reinigung des Produktes wird durch Chromatografie an Kieselgel (Toluol/Aceton, 7/1) und Kristallisation aus Toluol erreicht. Man erhält

131 mg (85 % d.Th.) kristalline Substanz.

Schmeltpunkt 197-202 °C $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ (Dioxan, c = 1,06)

Beispiel 32

16β-Ethynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (32)

Die Herstellung von 16β-Ethynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol wird analog dem Beispiel 31 durchgeführt. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur erbrachte einen größeren Anteil an 16β-Ethynylprodukt. Durch Chromatografie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester, 3/1) konnte das Produkt isoliert werden.

Ausbeute 20 % d.Th., 213-219 °C, $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (Dioxan, c = 1,04)

Beispiel 33

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

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

11β-Fluor-7α-methylestr-4-en-3,17-dion

Eine Suspension von 15,2 g (79,8 mmol) Kupferiodid in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran kühlt man auf 0 °C, versetzt mit 28,7 g (330 mmol) Lithiumbromid und 27,8 ml DMPU, rührt zunächst 30 Minuten bei dieser Temperatur und kühlt anschließend auf -30 °C. Unter Rühren tropft man dann 52 ml Methylmagnesiumbromid in Diethylether (3 molare Lösung) zu, rührt weitere 30 Minuten und versetzt die graugefärbte Suspension mit einer Lösung aus 10,0 g

(34,7 mmol) 11 β -Fluorestra-4,6-dien-3,17-dion, 24,3 ml DMPU und 23 ml Trimethylsilylchlorid in 60 ml Dichlormethan. Nach vollendeter Zugabe läßt man noch 1,5 h zwischen -30 $\rightarrow$ -10 °C rühren, entfernt das Kältebad und gibt bei Raumtemperatur vorsichtig unter kräftigem Rühren 35 ml Essigester zu. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit Essigester, wäscht mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung kupferfrei und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Hexan-Essigester, Gradient bis 1:1), Ausbeute 3,1 g (30 %).

11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

Man versetzt 8,3 g (27,2 mmol) 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion in 260 ml Acetonitril mit 7,0 g (31,3 mmol) Kupfer(II)bromid und rührt das Reaktionsgemisch 7 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit Essigester, wäscht die organische Phase mit wässriger Ammoniumchloridlösung, Natriumhydrogen-carbonatlösung, schließlich mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Toluol-Essigester, Gradient bis 7:3), Ausbeute 3,3 g (40 %), $[\alpha]_D +166,8^\circ$ (c 0,5 Methanol).

3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

Man löst 3,0 g (9,9 mmol) 11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 12 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid auf und läßt über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Zur Aufarbeitung rührt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, der anschließend in Essigester aufgenommen wird. Die organische Phase wird zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält 3,4 g Produkt, das für die Weiterverarbeitung hinreichend rein ist.

3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraen

Zu einer Lösung von 2,7 g (7,9 mmol) 3-Acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 40 ml getrocknetem Dichlormethan gibt man 3,8 g (18,4 mmol) 2,6-Di-tert.-butyl-4-

methylpyridin, kühlt unter Schutzgasatmosphäre (Argon) auf 0 °C ab und tropft unter Rühren 2,64 ml (16 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu. Man entfernt das Kältebad und rührt noch 1,5 h bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt (6,0 g) wird sodann in 15 ml Dimethylformamid aufgenommen, bei Raumtemperatur mit 5,72 ml Tributylamin, 0,11 g (0,15 mmol) Bis(acetato)-bis(triphenylphosphin) palladium, 0,61 ml (16 mmol) Ameisensäure versetzt und 30 Minuten bei 60 °C Badtemperatur gerührt (Argonatmosphäre). Zur Aufarbeitung gießt man in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase zunächst mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Heptan-Aceton, Gradient bis 9:1), Ausbeute 1,71 g (66 %).

11β-Fluor-7α-methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (33a)

Eine Lösung von 1,67 g (5,22 mmol) 3-Acetyloxy-11β-fluor-7α-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen in 30 ml DMSO und 2,4 ml Wasser ersetzt man unter Rühren bei 0 °C portionsweise mit 1,36 g N-Bromsuccinimid, entfernt nach vollständiger Zugabe von NBS das Kältebad und rührt noch 45 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das rohe Bromhydrin (2,3 g) wird dann in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 5 ml (18,6 mmol) Tributylzinnhydrid, einer ersten Spatelspitze AIBN (insgesamt 200 mg verteilt über die Reaktionszeit) versetzt und 10 Stunden bei 80 °C Badtemperatur unter einer Argonatmosphäre gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Salzsäure, Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Zur Verseifung löst man das Rohprodukt in 50 ml Methanol, 5 ml Dichlormethan und versetzt mit 2,0 g Kaliumcarbonat. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h unter Argon gerührt und zur Aufarbeitung in Eiswasser gegossen. Man stellt mit verdünnter Säure salzsauer und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatografiert (Chloroform-tert. Butylmethylether, Gradient bis 95:5), Ausbeute 1,16 g (75 %), Schmelzpunkt 239-240 °C unter Zersetzung, $[\alpha]_D + 96,8^\circ$ (c 0,51 Methanol).

11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (33b)

Eine Lösung von 0,60 g (2,0 mmol) 11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt man mit 1,82 g (6,9 mmol) Triphenylphosphin und 0,26 ml Ameisensäure. Unter einer Argonatmosphäre tropft man zu dieser Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur dann 1,10 ml DEAD. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird chromatografisch an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan-Essigester, Gradient bis 95:5). Die so erhaltenen Formiate werden in 15 ml Dichlormethan gelöst, mit 7,5 ml 3%iger methanolischer Kalilauge versetzt und 2 h bei Raumtemperatur unter Argon belassen. Zur Aufarbeitung versetzt man mit wässriger Essigsäure, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Aceton/Hexan gereinigt. Ausbeute 0,45 g (75 %), Schmelzpunkt 221-222 °C unter Zersetzung, $[\alpha]_D^{+104,2^\circ}$ (c 0,52 Methanol).

In Analogie zu den Beispielen 3 und 4 wurden die nachfolgenden Verbindungen dargestellt:

7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 239-241 °C (Aceton/Hexan);

7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 171-173 °C (Aceton/Hexan);

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

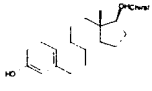
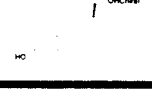
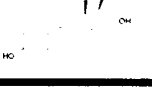
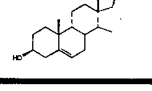
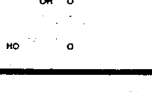
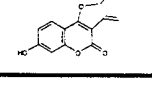
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Schmelzpunkt 192-193 °C (Aceton/Hexan);

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

7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, Schmelzpunkt 187-189 °C (Aceton/Hexan);

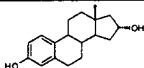
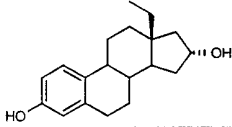
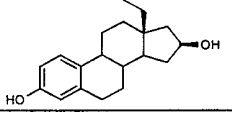
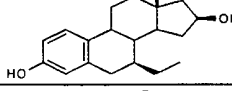
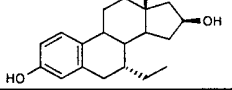
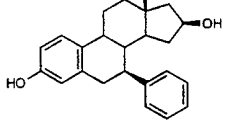
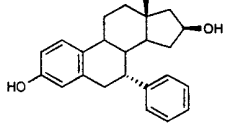
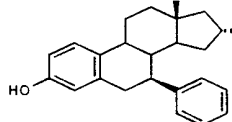
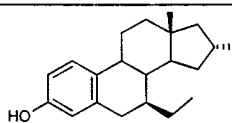
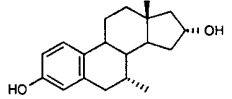
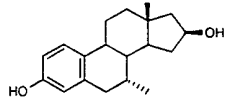
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Schmelzpunkt 156-157 °C (Dichlormethan/Hexan).

Tabelle 1

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

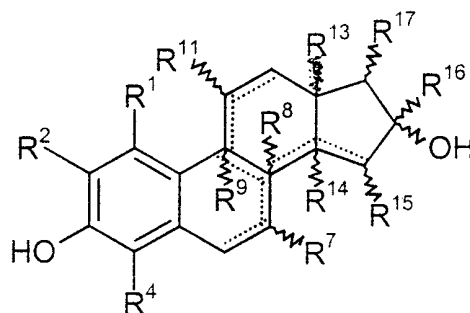
*: zitiert aus : Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabelle 2

Verbindung bzw. Beispiel	Struktur	ER (RBA) Rattenuterus	ER (RBA) Rattenprostata	50% Knochen- protektion bei [µg/Tier]	50% Uterus- stimulation bei [µg/Tier]
16α-Estradiol		9	50	3	30
9		5.3	59		
10		1	13		
7β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol		0.2	2		
7α-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol		11	143		
7β-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol		0.7	14		
7α-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol		2.9	9		
7β-Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol		0.2	1.3		
7β-Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol		0.1	2.9		
4		29	200		
3		5.6	83		

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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^4 ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor-ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6

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

- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte 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-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 α -diol, Estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16 β -diol, 16 α -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol sowie 16 β -Ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

R¹ ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

R² ein Fluoratom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;

- R⁴ ein Fluoratom, eine Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
- R⁷ 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;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ 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;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl- oder Ethylgruppe;
- und entweder
- R¹⁴ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom oder eine α -oder β -ständige Methylgruppe
und
- R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Fluoratom, eine α -oder β -ständige Methylgruppe oder ein
Wasserstoffatom
- oder
- R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylengruppe;
- R¹⁶ eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl- oder Trifluormethylgruppe;

R¹⁷ 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

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest sowie

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, sowie

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder

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

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte

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

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte 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

R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils ein Wasserstoffatom

bedeuten.

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

R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoridierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest,

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom oder eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ und R¹⁷ 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.

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.

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

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

7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
8 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Trifluormethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Pentafluorethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Phenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 β -Cyanomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15 β -Methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
 7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
 11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
 17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -
 diol,
 18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -
 diol.
 14 α ,15 α -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 14 β ,15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

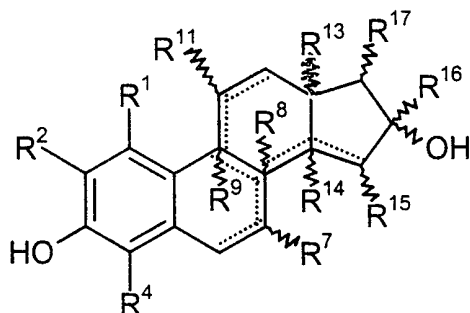
14 β , 15 β -Methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-Phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -Phenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol
17 β -Fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -
diol,
18a-Homo-14 α ,15 α -methylen-7-phenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -
diol,
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 α -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 α -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
15 β -Methyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Ethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Allyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -*i*-Propyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β - *i*-Propenyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Methoxy-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -Thiomethyl-11 β -fluor-7 α -phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -[2-(3-Methylthien)-yl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
14 β -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Ethyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
11 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol

7 α -Fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 α -Methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Phenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 β -Ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol.

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



(I')

worin die Reste R¹ bis R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutungen besitzen

- R¹ ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe oder ein Wasserstoffatom;
 R² ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
 R⁴ ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluor

ethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;

- R⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R⁸ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine α - oder β -ständige Cyanogruppe;
- R⁹ ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom, eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;
- R¹¹ 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;
- R¹³ eine α - oder β -ständige Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe;

und entweder

- R¹⁴ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom

und

R¹⁵ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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

R¹⁴ und R¹⁵ gemeinsam eine, gegebenenfalls mit ein oder zwei Halogenatomen substituierte 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylen-gruppe;

R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine Cyanomethylgruppe oder ein α -oder β -ständiges Wasserstoffatom;

R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriierte 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 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung estrogenfizienz-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 Gemütskrankungen.
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 weiblichen Infertilität.

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 hormondenzizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion.
40. Verwendung nach Anspruch 26 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondenzizienzbedingten Knochenmasseverlustes.
41. Verwendung nach Anspruch 40 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.
42. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung gegen und Therapie von Herzkreislaufkrankungen.
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.

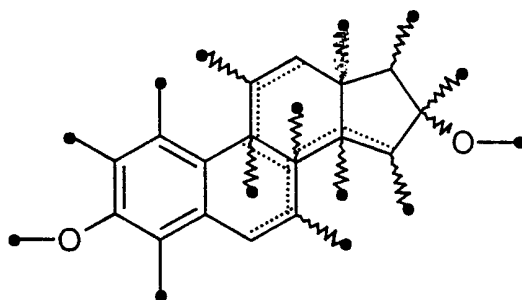
46. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung hormondefizienzbedingter neurodegenerativer Erkrankungen.

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.

49. Verwendung nach Anspruch 26 zur Vorbeugung und Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

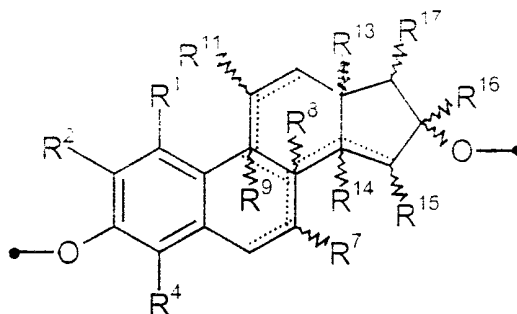
50. Verwendung des Strukturteils der Formel II



(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;
- R^{2'} ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder ein Wasserstoffatom;
- R^{4'} ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, eine gerad- oder verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, 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 verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte, gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluorierte Alkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, eine gerad- oder verzweigt-kettige, gesättigte oder ungesättigte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituierter Aryl- oder Heteroarylrest oder ein Wasserstoffatom;

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

und entweder

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

und

R^{15'} ein α - oder β -ständiges Halogenatom, eine α - oder β -ständige , gerad- oder verzweigt-kettige, 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 14 α ,15 α -Methylen- oder 14 β ,15 β -Methylen-Gruppe;

- R¹⁶ eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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 Wasserstoffatom;
- R¹⁷ ein α -oder β -ständiges Halogenatom, eine α -oder β -ständige, gerad- oder verzweigt-kettige, 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.

52. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.