

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2843

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.02.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.02.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19906159**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/01073**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/47603**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 J 1/00
A 61 K 31/565
A 61 P 19/02
A 61 P 15/10
A 61 P 15/12
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Původce:

Künzer Hermann, Berlin, DE;
Knauthe Rudolf, Berlin, DE;
Lessl Monika, Berlin, DE;
Fritzemeier Karl-Heinrich, Berlin, DE;
Hegele-Hartung Christa, Mülheim a. d. Ruhr, DE;
Bömer Ulf, Berlin, DE;
Müller Gerd, Jena, DE;
Kosemund Dirk, Erfurt, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

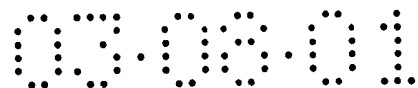
(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty 16-hydroxyestradienů jako selektivně účinné estrogény

(57) Anotace:

Nové sloučeniny jako léčebné prostředky, které in vitro vykazují vyšší afinitu k preparátům estrogenových receptorů potkaní prostaty než k preparátům estrogenových receptorů potkaní dělohy a/nebo vykazují výrazný účinek co se týče stimulace exprese 5HT_{2a}-receptoru a 5HT_{2a}-transporteru, způsob přípravy těchto sloučenin, jejich terapeutické použití a farmaceutické léčebné prostředky, obsahující tyto nové sloučeniny. U nových sloučenin se jedná o 16 α -a 16 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-estratrieny, které mohou mít na steroidním skeletu další substituenty a mohou obsahovat jednu nebo více dalších dvojných vazeb v kruzích B, C a/nebo D.

CZ 2001 - 2843 A3



PV 2001-2843

Deriváty 16-hydroxyestradienu jako selektivně účinné estrogeny

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových farmaceuticky účinných sloučenin, které *in vitro* vykazují vyšší afinitu k preparátům estrogenových receptorů potkaní prostaty než k preparátům estrogenových receptorů potkaní dělohy a *in vivo* vykazují výhodné preferenční působení na kosti než na dělohu a/nebo vykazují výrazný efekt co se týče stimulace exprese 5HT2a-receptoru a 5HT2a-transporteru, přípravy těchto sloučenin, jejich terapeutického použití a farmaceutických léčebných přípravků, které tyto sloučeniny obsahují.

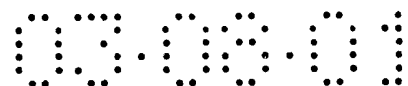
U těchto sloučenin se jedná o nové steroidní estrogeny s tkáňovou selektivitou.

Dosavadní stav techniky

Stávající estrogenová terapie při léčbě potíží, způsobených hormonálním deficitem, a protektivní účinek estrogenů na kosti, mozek, cévní soustavu a jiné orgány.

Pozitivní vliv estrogenů při léčbě symptomů hormonální nedostatečnosti, jako jsou návaly horka, atrofie estrogenových cílových orgánů a inkontinence, právě tak jako úspěšné použití estrogenové terapie k zabránění ztráty kostní hmoty u peri- a postmenopausálních žen, jsou dobře doloženy a jsou všeobecně přijaty (Grady a spol., 1992, Ann. Intern. Med. 117, 1016-1037). Právě tak dobře je dokumentován fakt, že estrogenová substituční terapie u postmenopausálních žen nebo u žen s jinak způsobenou ovariální disfunkcí snižuje riziko oběhových onemocnění ve srovnání s estrogeny neléčenými ženami (Grady a spol., viz výše).

Nové výzkumy k tomu dokládají protektivní účinek estrogenů vůči neurodegenerativním onemocněním, jako je například Alzheimerova



choroba (Henderson 1997, *Neurology* 48 (Suppl. 7), 27-35; Birge 1997, *neurology* 48 (Suppl. 7), 36-41), ochranný účinek na mozkové funkce jako je paměť a schopnost učit se (McEwen a spol. 1997, *Neurology* 48 (Suppl. 7), 8-15; Sherwin 1997, *Neurology* 48 (Suppl. 7), 21-26), právě tak jako účinek proti náládovosti, způsobené hormonálním deficitem (Halbreich 1997, *Neurology* 48 (Suppl. 7), 16-20).

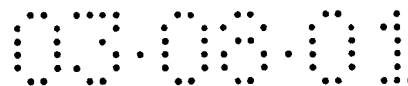
Bylo rovněž prokázáno, že substituční estrogenová terapie je účinná také při omezení výskytu rakoviny tlustého střeva a konečníku (Calle E.F. a spol, 1995, *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 517-523).

Při běžné estrogenové nebo hormonální substituční terapii (Hormone Replacement Therapy, HRT) se používají přírodní estrogény, jako je estradiol a konjugované estrogény z koňské moči, buďto samotné nebo v kombinaci s gestagenem. Místo přírodních estrogenů se mohou použít rovněž deriváty, získané esterifikací, jako například 17β -estradiolvalerát.

Kvůli stimulačnímu efektu použitých estrogenů na endometrium, který může zvýšit riziko rakoviny endometria (Harlap S., 1992, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 1986-1992), se při hormonální substituční terapii používají s výhodou kombinované preparáty. Gestagenní složka v kombinaci estrogen/gestagen zabraňuje hypertrofii endometria, avšak kombinace, obsahující gestagen, jsou spojeny s nežádoucím občasným krvácením.

Novější alternativou k preparátům, obsahujícím kombinaci estrogen/gestagen, jsou selektivní estrogény. Dosud se názvem selektivní estrogény rozumí takové sloučeniny, které působí estrogenně na mozek, kosti a oběhový cévní systém díky svému parciálnímu antiuterotrofnímu (t.j. antiestrogennímu) účinku, ale nepůsobí proliferativně na endometrium.

Skupinou sloučenin, které částečně splňují žádaný profil selektivního estrogenu, jsou tak zvané selektivní modulátory estrogenových receptorů („Selective Estrogen Receptor Modulators“; SERM) (R.F. Kaufmann, H.U. Bryant, 1995, DNAP

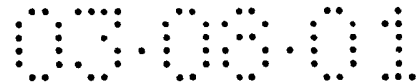


8 (9), 531-539). Jedná se o parciální agonisty estrogenních receptorů subtypu „ER α “. Tento typ sloučenin je však neúčinný při terapii akutních postmenopauzálních potíží, jako jsou například návaly horka. Jako příklad selektivního estrogenu, indikovaného při osteoporóze, je možno uvést Raloxifen.

Estrogenový receptor beta (ER β)

Nedávno byl objeven estrogenový receptor β (ER β) jako druhý subtyp estrogenového receptoru (Kuiper a spol., 1996 Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 5925-5930; Mosselman, Dijkema, 1996, FEBS Letters 392, 49-53; Tremblay a spol., 1997, Molecular Endocrinology 11, 353-365). Rozložení exprese receptoru ER β je jiné než u receptoru ER α (Kuiper a spol., 1996, Endocrinology 138, 863-870). Receptor ER β převažuje v potkaní prostatě, zatímco v potkaní děloze převažuje ER α nad ER β . V mozku byly identifikovány oblasti, ve kterých je exprimován vždy jen jeden z ER-subtypů (Shugrue a spol., 1996, Steroids 61, 678-681; Li a spol., 1997, Neuroendocrinology 66, 63-67). Receptor ER β je mezi jiným exprimován v oblastech, kterým byly připsány kognitivní pochody a „nálada“ (Shugrue a spol., 1997, J. Comparative Neurology 388, 507-525).

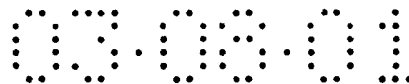
Molekulárním cílem pro ER β v těchto oblastech mozku by mohly být 5HT_{2a}-receptor a serotonintransporter (G. Fink a B.E.H. Sumner, 1996, Nature 383, 306; B.E.H. Sumner a spol., 1999, Molecular Brain Research, v tisku). Neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamin) se podílí na regulaci mnoha pochodů, které při menopauze mohou být negativně ovlivněny. Vliv menopauzy na náladu a poznávací pochody se dává do souvislosti zvláště se serotoninergním systémem. Prokázaná účinnost estrogenové substituční terapie při léčbě potíží, způsobených deficitem estrogenů, může být způsobena modulací exprese serotoninových receptorů a transporterů.



Další systémy se srovnatelně vysokou expresí ER β zahrnují kosti (Onoe Y. a spol., 1997, *Endocrinology* 138, 4509-4512), cévní systém (Register T.C., Adams M.R., 1998, *J. Steroid. Molec. Biol.* 64, 187-191), urogenitální trakt (Kuiper G.J.M. a spol., 1997, *Endocrinology* 138, 863-870), gastrointestinální trakt (Campbell-Thopson, 1997, *BBRC* 240, 478-483), právě tak jako varlata (Mosselmann S. a spol., 1996, *FEBS Lett.* 392, 49-53) včetně spermatidů (Shugrue a spol., 1998, *Steroids* 63, 498-504). Rozdělení tkání naznačuje, že estrogeny regulují funkci orgánů přes ER β . Fakt, že ER β v tomto ohledu účinkuje, je zřejmý i ze studií na ER α - (ERKO)- respektive ER β - (β ERKO)- knockout-myších: ovariektomie způsobuje úbytek kostní hmoty u ERKO-myší, který je možno estrogenovou substituční terapií potlačit (Kimbrow a spol., 1998, Abstract OR7-4, *Endocrine Society Meeting, New Orleans*). Právě tak zabraňuje estradiol v cévách u ERKO-myších samic proliferaci cévních buněk a buněk hladkého svalstva (Iafrati M.D. a spol., 1997, *Nature Medicine* 3, 545-548). Toto protektivní působení estradiolu se pravděpodobně u ERKO-myší odehrává přes receptor ER β .

Studie na β ERKO-myších poukazují na funkci ER β v prostatě a v močovém měchýři: u starších myších samců se vyskytují symptomy hyperplasie prostaty a močového měchýře (Krege J.H. a spol., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 15677-15682). Mimo to samice (Lubahn D.B. a spol., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 11162-11166) a samci ERKO myší (Hess R.A. a spol., 1997, *Nature* 390, 509-512), právě tak jako samice β ERKO-myší (Krege J.H., 1998) vykazují poruchy fertility. Tím je doložena důležitá role estrogenů co se týče udržení funkce varlat, vaječnicků i fertility.

Westerlind a spol. (1998) popisují u potkaních samic diferenciální vliv 16 α -hydroxyestronu na kosti na jedné straně a na reprodukční orgány na straně druhé (Westerlind a spol., 1998, *J. Bone and Mineral Res.* 13, 1023-1031).



Podle vlastních výzkumů se 16 α -hydroxyestron váže třikrát lépe na lidský estrogenový receptor ER β než na lidský estrogenový receptor ER α . Hodnota vazebné aktivity receptoru (RBA) této sloučeniny k estrogenovému receptoru potkaní prostaty je pětkrát lepší než hodnota RBA k estrogenovému receptoru potkaní dělohy. Westerlindem popsaná disociace účinku pro tuto sloučeninu je podle vlastních poznatků způsobena její preferencí pro ER β ve srovnání s ER α .

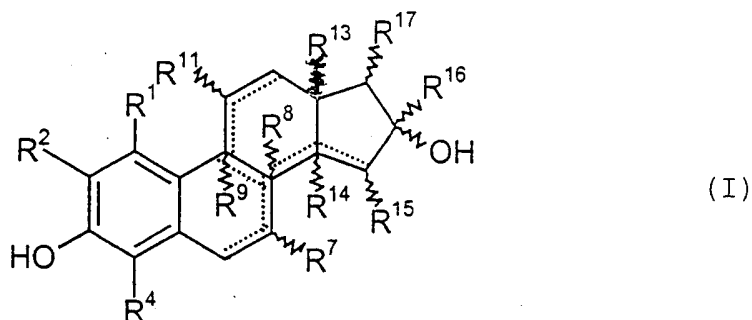
Selektivního účinku estrogenů na určité cílové orgány by se mohlo dosáhnout na základě rozdílného rozložení obou subtypů ER v různých tkáních nebo orgánech za použití ligandů, specifických vůči těmto subtypům. Sloučeniny s větší preferencí pro ER β než pro ER α v *in vitro* testu vazby k receptoru jsou popsány Kuiperem a spol. (Kuiper a spol., 1996, *Endocrinology* 138, 863-870). Selektivní účinek ligandů, specifických pro subtypy estrogenového receptoru, na estrogensenzitivní parametry *in vivo* nebyl dosud popsán.

Cílem předloženého vynálezu je proto připravit takové sloučeniny, které vykazují *in vitro* disociaci vazby na preparáty estrogenových receptorů z potkaní prostaty a potkaní dělohy, a které *in vivo* vykazují disociaci účinku ve prospěch kostí ve srovnání s účinkem na dělohu. Takové sloučeniny mají mít vyšší *in vitro* afinitu vůči preparátům estrogenových receptorů potkaní prostaty než vůči preparátům estrogenových receptorů potkaní dělohy a *in vivo* mají přednostně vykazovat ochranný účinek proti hormonálním deficitem způsobenému úbytku kostní hmoty ve srovnání se stimulačním účinkem na dělohu, a/nebo mají vykazovat výrazný účinek co se týče stimulace exprese 5HT2a-receptoru a 5HT2a-transporteru.

Dále pak má předložený vynález poskytnout informace o vztahu struktura-aktivita, umožňující přístup ke sloučeninám, které mají výšeuvedený farmakologický profil, tedy lepší estrogení účinek na kosti než na dělohu.

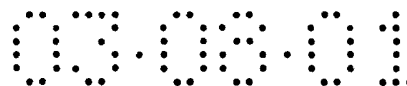
Podstata vynálezu

Výšeuvedenou úlohu řeší předložený vynález. Týká se přípravy 16 α - a 16 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trienů obecného vzorce I



kde substituenty R¹ až R¹⁷ nezávisle na sobě mají následující význam:

- R¹ je atom halogenu, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo atom vodíku;
- R² je atom halogenu, hydroxylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R⁴ je atom halogenu, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkylová skupina, obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;



- R⁸ je atom vodíku v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo kyanskupina v poloze α nebo β ;
- R⁹ je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;
- R¹³ je methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- a buďto
- R¹⁴ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo atom vodíku v poloze α nebo β
- a
- R¹⁵ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující



až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'} (R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), nebo atom vodíku;

nebo

R¹⁴ a R¹⁵ společně tvoří 14 α ,15 α -methylenovou nebo 14 β ,15 β -methylenovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu;

R¹⁶ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová skupina, kyanmethylová skupina, nebo atom vodíku v poloze α nebo β ;

R¹⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;

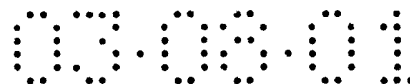
příčemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou jednu nebo více dvojných vazeb a vlnovky (~~~~) značí, že substituent může být v poloze α nebo β ;

pro přípravu léčebného prostředku k terapii a profylaxi onemocnění nebo stavů, způsobených deficitem estrogenů.

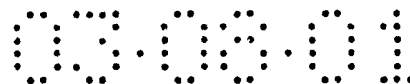
Podle jedné varianty vynálezu jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce I,

kde substituenty R¹ až R¹⁷ nezávisle na sobě mají následující význam:

R¹ je atom fluoru, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo atom vodíku;



- R² je atom fluoru, hydroxylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, nebo atom vodíku;
- R⁴ je atom fluoru, methylová skupina, ethylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, nebo atom vodíku;
- R⁷ je atom fluoru v poloze α nebo β , methylová, ethylová, propylová nebo isopropylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;
- R⁸ je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , nebo ethylová skupina v poloze α nebo β ;
- R⁹ je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , atom fluoru v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , methoxylová skupina v poloze α nebo β , nebo fenylová nebo 3-methylthien-2-yllová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;
- R¹³ je methylová skupina v poloze α nebo β , nebo ethylová skupina v poloze α nebo β ;
- a buďto
- R¹⁴ je atom vodíku v poloze α nebo β , nebo methylová skupina v poloze α nebo β
- a
- R¹⁵ je atom fluoru v poloze α nebo β , nebo methylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;



nebo

R^{14} a R^{15} společně tvoří $14\alpha,15\alpha$ -methylenovou nebo $14\beta,15\beta$ -methylenovou skupinu;

R^{16} je methylová skupina, ethylová skupina, ethinylová skupina, propinylová skupina, nebo trifluormethylová skupina;

R^{17} je atom fluoru v poloze α nebo β , methylová skupina, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;

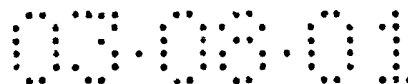
přičemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou další dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 9 a 11.

Vedle uvedeného použití sloučenin obecného vzorce I se předložený vynález týká rovněž sloučenin obecného vzorce I' jako takových. Jsou to sloučeniny obecného vzorce I s výjimkou následujících sloučenin: 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 a 16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol. Zmíněné sloučeniny jsou již známy, ale jejich selektivní estrogenní účinek a jejich použití ve smyslu předloženého vynálezu nejsou popsány.

16 α -Hydroxy-17-methylen-estrogeny byly popsány jako protizánětlivě účinné sloučeniny, které jsou vhodné pro terapii imunologických onemocnění, zvláště autoimunitních onemocnění (WO 97/08188).

Diferencovaný účinek 16 α -hydroxyestronu popsal již Westerling a spolupracovníci (viz výše), nebyl však popsán diferencovaný účinek na mozkové funkce a cévní systém na jedné straně a na dělohu na straně druhé.

3,16 α -Dihydroxyestratrien byl již popsán Stackem a Gorskim jako „krátkodobě působící estrogen“ (Stack, Gorski, 1985), ale



o jeho použití jako selektivního estrogenu není dosud nic známo.

3,16-Dihydroxyestratrieny, které jsou navíc v poloze 16 substituovány ethinylovou skupinou, jsou popsány v patentovém spisu RF 5099. 16 β -Ethinyl-sloučeninu je možno použít jako činidlo, snižující hladinu cholesterolu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I a I', právě tak jako v níže uvedených dílčích strukturách II a II', může jako atom halogenu být atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, přičemž preferován je vždy atom fluoru.

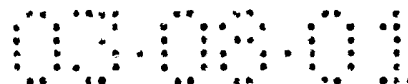
Alkoxylové skupiny ve sloučeninách obecného vzorce I a I', právě tak jako v níže uvedených dílčích strukturách II a II', mohou obsahovat 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž je preferována methoxylová skupina, ethoxylová skupina, propoxylová skupina, isopropoxylová skupina a terc-butyloxylová skupina.

Zástupcem alkylthioskupin může být například methylthioskupina, ethylthioskupina a trifluormethylthioskupina.

Arylovým zbytkem se ve smyslu předloženého vynálezu rozumí fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, přičemž preferována je fenylová skupina.

Pokud není výslovně uvedeno, zahrnuje arylový zbytek rovněž heteroarylový zbytek. Příkladem heteroarylového zbytku je 2-, 3- nebo 4-pyridinylová skupina, 2- nebo 3-furylová skupina, 2- nebo 3-thienylová skupina, 2- nebo 3-pyrrolylová skupina, 2-, 4- nebo 5-imidazolylová skupina, pyrazinylová skupina, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová skupina, nebo 3- nebo 4-pyridazinylová skupina.

Substituentem na arylovém nebo heteroarylovém zbytku může být například methylová skupina, ethylová skupina, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, trifluormethylthioskupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, nitroskupina, kyanskupina, atom halogenu (atom fluoru,



atom chloru, atom bromu nebo atom jodu), hydroxylová skupina, aminová skupina, mono(C₁₋₈-alkylová) skupina, nebo di(C₁₋₈-alkylová) skupina, ve které jsou obě alkylové skupiny stejné nebo různé, nebo di(aralkyl)aminová skupina, ve které jsou obě alkylové skupiny stejné nebo různé.

Zástupci přímých nebo rozvětvených alkylových skupin, obsahujících 1 - 10 atomů uhlíku, jsou například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, terc-butylová skupina, pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, heptylová skupina, hexylová skupina nebo decylová skupina, přičemž preferována je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina a isopropylová skupina.

Alkylové skupiny mohou být částečně nebo úplně fluorovány nebo substituovány 1 - 5 atomy halogenu, hydroxylovými skupinami nebo C₁-C₄-alkoxylovými skupinami.

Perfluorované alkylové skupiny jsou například trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina a nonafluorbutylová skupina. Zástupci částečně fluorovaných alkylových skupin jsou například 2,2,2-trifluorethylová skupina, 5,5,5,4,4-pentafluorpentylová skupina, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-nonafluorhexylová skupina atd.

14,15-Methylenová skupina, substituovaná halogenem, může být například monochlormethylenová skupina, monofluormethylenová skupina nebo difluormethylenová skupina.

Další varianty předloženého vynálezu se týkají jedné nebo více konjugovaných dvojných vazeb v kruzích B, C a D estradienového skeletu. Jsou to například následující možnosti:

Dvojná vazba mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, nebo mezi uhlíkovými atomy 7 a 8, nebo mezi uhlíkovými atomy 8 a 9, nebo mezi uhlíkovými atomy 9 a 11, nebo mezi uhlíkovými atomy 8 a 14, nebo mezi uhlíkovými atomy 14 a 15, nebo dvojně vazby mezi uhlíkovými atomy 6 a 7 a mezi 8 a 9, mezi uhlíkovými atomy



8 a 9 a mezi 14 a 15, nebo mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, 8 a 9, a 11 a 12, nebo mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, 8 a 9, a 14 a 15, nebo mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, 8 a 9, 11 a 12, a 14 a 15.

Jedna nebo obě hydroxylové skupiny na uhlíkových atomech 3 a 16 mohou být esterifikovány alifatickou, nasycenou nebo nenasycenou C₁-C₁₄-monokarboxylovou nebo C₁-C₁₄-polykarboxylovou kyselinou s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nebo α- nebo β-aminokyselinou.

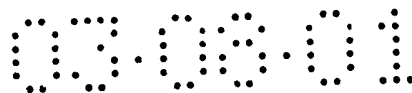
Jako takové karboxylové kyseliny přicházejí v úvahu například následující:

Monokarboxylové kyseliny: kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina máselná, kyselina isomáselná, kyselina valerová, kyselina isovalerová, kyselina pivalová, kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina akrylová, kyselina propiolová, kyselina metakrylová, kyselina krotonová, kyselina isokrotonová, kyselina olejová, kyselina elaidinová.

Dikarboxylové kyseliny: kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina glutarová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina korková, kyselina azelainová, kyselina sebaková, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mukonová, kyselina citrakonová, kyselina mesakonová.

Aromatické karboxylové kyseliny: kyselina benzoová, kyselina ftalová, kyselina isoftalová, kyselina tereftalová, kyselina naftoová, kyselina o-, m- a p-toluylová, kyselina hydratropová, kyselina atropová, kyselina skořicová, kyselina nikotinová, kyselina isonikotinová.

Jako aminokyseliny přicházejí v úvahu odborníku dostatečně známé příklady této skupiny sloučenin, například alanin, β-alanin, arginin, cystein, cystin, glycin, histidin, leucin, isoleucin, fenylalanin, prolin atd.



16-Hydroxylová skupina ve sloučeninách podle vynálezu a v níže uvedených dílčích strukturách může být v poloze α nebo v poloze β .

Jiná varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde

R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; přičemž

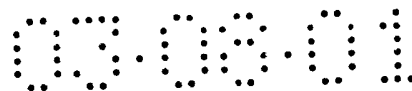
$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

Jiná varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde

R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

Další varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde



R^{15} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina); přičemž

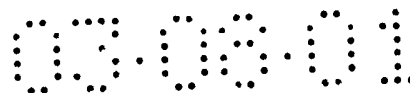
$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

Další varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde

R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; a

R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.



Další varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde

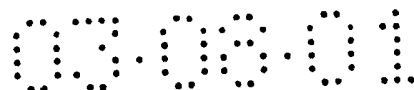
R⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; a

R¹⁵ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'} (R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina); přičemž

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁶ a R¹⁷ jsou atomy vodíku.

Další varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde

R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; a



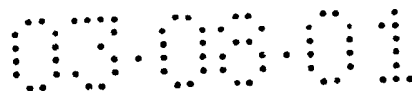
R^{15} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), přičemž $R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

Jiná varianta předloženého vynálezu se týká sloučenin obecného vzorce I a I' i dílčích struktur vzorce II', kde

R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek;

R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek;

R^{15} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující



až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'} (R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), přičemž

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ a R¹⁷ jsou atomy vodíku.

Ve výše uvedených variantách sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, i dílčích struktur obecného vzorce II', jsou preferovány následující významy:

R⁷ je atom fluoru v poloze α nebo β , methylová, ethylová, propylová nebo isopropylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;

R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , atom fluoru v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , methoxylová skupina v poloze α nebo β , fenylová nebo 3-methylthienylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku; a

R¹⁵ je atom fluoru v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku.

Preferovány jsou následující sloučeniny podle vynálezu:

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

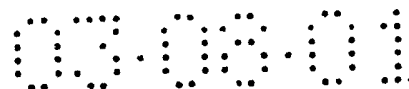
14 β ,15 β -metylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

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

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

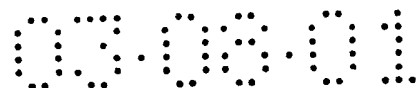
estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,

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

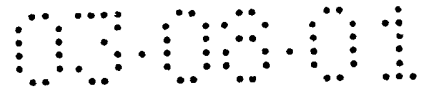


7 α -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol,
17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 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,

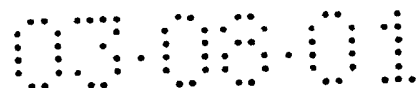
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -
-diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -
-diol,
7 α -ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -i-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -i-propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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,



7β-i-propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
7β-fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
7β-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
7β-thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
7β-kyanmethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-i-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-i-propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15α-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-i-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-i-propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15α-thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,
15β-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-i-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-i-propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol,
15β-methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol,



- 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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,

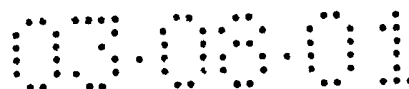


7 α -methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -kyanmethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 β -ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 β -propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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,

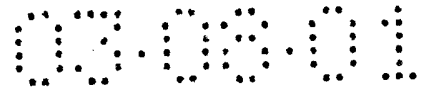
15 β -allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 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 -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -
-diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
11 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol,
17 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,

18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-
-tetraen-3,16 α -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-
-3,16 α -diol,
14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -
-diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
11 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 β -triol,
17 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-
-tetraen-3,16 β -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-
-3,16 β -diol,
15 α -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

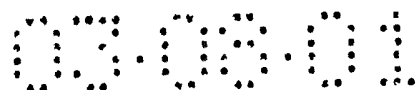
15 α -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,



15 α -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 α -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 α -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 α -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 α -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 α -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 α -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 α -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 β -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 β -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 β -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,
15 β -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
-diol,



15 β -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 β -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 β -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -
-diol,
15 β -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-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,



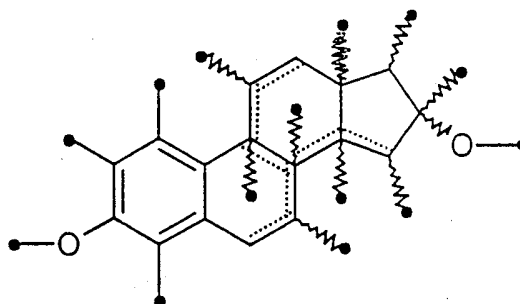
11 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
9 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 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 β -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.

Z uvedených sloučenin jsou zvláště preferovány následující:

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

Další aspekt vynálezu se týká použití dílčí struktury vzorce II

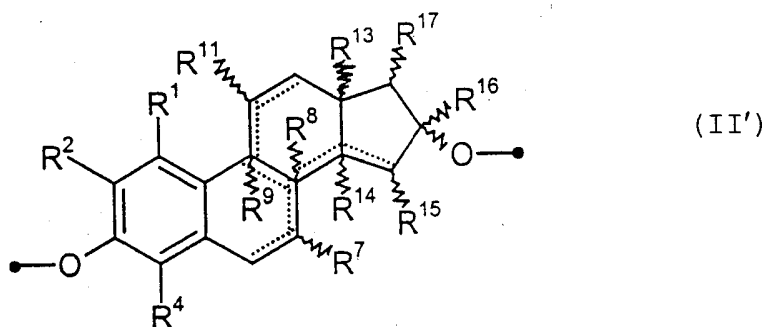


(II)

jako součásti celkové struktury sloučenin, vykazujících disociaci ve prospěch estrogenního účinku na kosti ve srovnání s účinkem na dělohu.

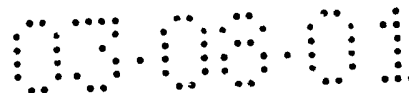
Možné substituenty na uhlíkových atomech 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15 a 17 mohou být v poloze α nebo β . Přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou jednu nebo více dvojných vazeb mezi odpovídajícími uhlíkovými atomy.

Předložený vynález se týká s výhodou takových dílčích struktur obecného vzorce II'

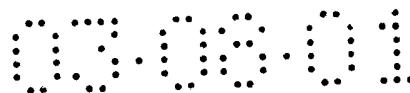


kde substituenty R^1 až R^{17} nezávisle na sobě mají následující význam:

- R^1 je atom halogenu, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo atom vodíku;
- R^2 je atom halogenu, hydroxylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R^4 je atom halogenu, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkylová skupina, obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;
- R^8 je atom vodíku v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně



- fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo kyanskupina v poloze α nebo β ;
- $R^{9'}$ je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- $R^{11'}$ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;
- $R^{13'}$ je methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- a buďto
- $R^{14'}$ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo atom vodíku v poloze α nebo β
- a
- $R^{15'}$ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxido-



vými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'}
(R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina,
propylová skupina, isopropylová skupina), nebo atom vodíku;

nebo

R^{14'} a R^{15'} společně tvoří 14 α ,15 α -methylenovou nebo
14 β ,15 β -methylenovou skupinu, která je popřípadě
substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu;

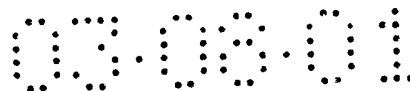
R^{16'} je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená,
popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina
v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku,
trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová skupina,
kyanmethylová skupina, nebo atom vodíku v poloze α nebo β ;

R^{17'} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená,
nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně
fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující
až 10 atomů uhlíku, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;

přičemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí
případnou jednu nebo více dvojných vazeb a vlnovky (~~~~)
značí, že substituent může být v poloze α nebo β .

Předložený vynález se týká nových struktur selektivních
estrogenů, které vykazují *in vitro* disociaci vazby na preparáty
estrogenových receptorů potkaní prostaty a potkaní dělohy, a
které *in vivo* vykazují výhodnou disociaci účinku na kosti ve
srovnání s účinkem na dělohu: ve velkém dávkovém rozmezí tyto
sloučeniny působí protektivně na kosti, aniž by měly stimulační
účinek na dělohu. Ve stejném dávkovém rozmezí je jejich účinek
na játra jen malý. Vedle toho mají tyto sloučeniny estrogení
účinek na cévní systém a mozkové funkce.

Předložený vynález se týká rovněž farmaceutických prostředků,
které obsahují přinejmenším jednu sloučeninu obecného vzorce I



(nebo její fyziologicky přijatelné adiční soli s organickou nebo anorganickou kyselinou), a použití těchto sloučenin k přípravě léčiv, zvláště pro indikace, uvedené níže.

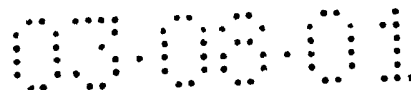
Sloučeniny mohou být aplikovány orálně nebo parenterálně, a to pro následující indikace.

Nové selektivní estrogény podle předloženého vynálezu se mohou použít v léčebných prostředcích buď samotné nebo v kombinaci, zvláště s antiestrogény nebo gestageny. Zvláště preferována je kombinace selektivních estrogenů s ER α -selektivními antiestrogény nebo s antiestrogény, které působí periferně selektivně, t.j. které neprocházejí hematoencefalickou bariérou.

Sloučeniny a léčebné prostředky, které je obsahují, jsou zvláště vhodné pro léčbu perimenopausálních a postmenopausálních potíží, zvláště návalů horka, poruch spánku, podrážděnosti, kolísání nálady, inkontinence, vaginální atrofie, nebo psychických potíží, způsobených hormonálním deficitem. Sloučeniny jsou rovněž vhodné jako náhražka hormonů a pro terapii potíží, způsobených hormonálním deficitem při ovariální disfunkci po chirurgickém nebo medikamentózním zásahu. Je možno je použít i jako prevenci proti úbytku kostní hmoty u postmenopausálních žen, nebo u žen, které byly léčeny LHRH-agonisty nebo LHRH-antagonisty.

Sloučeniny se rovněž hodí pro zmírnění symptomů andropausy a menopausy, t.j. jako substituční hormonální terapie (HRT) u mužů i u žen, a to pro prevenci i pro terapii, dále pro terapii potíží při potížích, provázejících dismenorreu, a pro léčbu akne.

Navíc je možno sloučeniny podle vynálezu použít jako prevenci proti hormonálním deficitem vyvolanému úbytku kostní hmoty a osteoporóze, k prevenci kardiovaskulárních onemocnění, zvláště cévních onemocnění jako je aterosklerosa, k potlačení proliferace arteriálních buněk hladkého svalstva, k terapii primární pulmonální hypertenze, k prevenci neurodegenerativních



onemocnění, způsobených hormonálním deficitem, jako je Alzheimerova choroba nebo poruchy paměti nebo schopnosti učit se.

Dále je možno použít sloučeniny podle vynálezu k protizáněťové terapii a k terapii onemocnění imunitního systému, zvláště autoimunitních onemocnění, jako například reumatoidní artritidy.

Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž použít k terapii poruch plodnosti u mužů a k terapii onemocnění prostaty.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou použít rovněž v kombinaci s přírodním vitamínem D3 nebo s analogy kalcitriolu pro výstavbu kostní hmoty nebo jako podpůrná léčba při terapiích, způsobujících úbytek kostní hmoty (například glukokortikoidová terapie, chemoterapie).

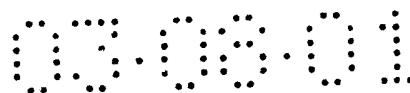
Konečně se mohou sloučeniny obecného vzorce I použít ve spojení s antagonisty progesteronového receptoru, a to zvláště v hormonální substituční terapii, a k terapii gynekologických poruch.

Léčebný prostředek, obsahující estrogen a čistý antiestrogen pro současnou, následnou nebo oddělenou aplikaci při selektivní estrogenové terapii perimenopausálních nebo postmenopausálních stavů je popsán ve spisu EP-A 0 346 014.

Dávky sloučenin obecného vzorce I kolísají ve velmi širokém rozmezí a mohou pokrýt jakékoliv účinné množství. Podle léčeného stavu a způsobu podání může denní dávka aplikované sloučeniny obnášet 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 10 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

U člověka toto množství odpovídá dávce 0,8 μg až 800 mg , s výhodou 3,2 μg až 80 mg za den.

Jednotlivá dávka obsahuje podle vynálezu 1,6 μg až 200 mg jedné nebo více sloučenin obecného vzorce I.



Sloučeniny podle vynálezu a jejich adiční soli jsou vhodné pro přípravu farmaceutických kompozic a léčebných prostředků.

Farmaceutické kompozice nebo léčiva obsahují jako účinnou látku jednu nebo více sloučenin podle vynálezu nebo jejich adičních solí s kyselinami, popřípadě ve směsi s jinými farmakologicky nebo farmaceuticky účinnými látkami. Léčivo se připraví známým způsobem, přičemž je možno použít obvyklé farmaceutické pomocné látky, nosiče a ředidla.

Jako nosiče a pomocné látky přicházejí v úvahu například takové, které jsou popsány nebo doporučeny jako pomocné látky pro farmacii, kosmetiku a příbuzné oblasti v následujících publikacích: Ullmans Ecyklopädie der technischen Chemie, Sv. 4 (1953), str. 1 až 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Sv. 52 (1963), str. 918 a násl., H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., sešit 2, 1961, str. 72 a násl.: Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Sloučeniny je možno podávat orálně nebo parenterálně, například intraperitoneálně, intramuskulárně, subkutánně nebo perkutánně. Mohou se též implantovat do tkání.

Pro orální aplikaci přicházejí v úvahu tobolky, pilulky, tablety, dražé atd. Jednotlivé dávky mohou vedle účinné látky obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič, jako je například škrob, cukr, sorbit, želatina, kluzný prostředek, kyselina křemičitá, mastek atd.

Pro parenterální aplikaci se mohou účinné látky rozpustit nebo suspendovat v některém fyziologicky přijatelném rozpouštědle. Jako zředovadlo se často používají oleje s přídavkem solubilizátoru, povrchově aktivního činidla, suspenzačního činidla nebo emulgátoru. Jako příklady používaných olejů je možno uvést olivový olej, podzemnicový olej, bavlníkový olej, sojový olej, ricinový olej a sezamový olej.

Sloučeniny je možno rovněž použít ve formě depotních injekcí nebo implantovaných prostředků, které mohou být formulovány tak, aby se dosáhlo pomalého uvolňování účinné látky.

Jako inertní látky v implantátech se mohou použít například biologicky odbouratelné polymery nebo syntetické silikony, jako například silikonový kaučuk. Pro perkutánní aplikaci se účinné látky mohou zabudovat také do náplasti.

Pro přípravu intravaginálních (například vaginální kroužky) nebo intraděložních (například pesary, spirály, IUS, Mirena[®]) systémů pro lokální použití, preparovaných aktivními sloučeninami obecného vzorce I, se hodí různé polymery jako například silikonové polymery, ethylenvinylacetát, polyethylen nebo polypropylen.

Aby se dosáhlo lepší biologické dostupnosti účinné látky, mohou se sloučeniny rovněž formulovat jako cyklodextrinové klathráty. Za tím účelem se sloučeniny podrobí reakci s α -, β - nebo γ -cyclodextrinem nebo jeho deriváty (PCT/EP95/02656).

Podle vynálezu mohou být sloučeniny obecného vzorce I také enkapsulovány s liposomy.

Metody

Studie vazby na estrogenové receptory

Vazebná afinita nových selektivních estrogenů se hodnotí v kompetitivních testech za použití 3H-estradiolu jako ligandu na preparátech estrogenových receptorů z prostaty a dělohy potkana. Příprava prostatického cytosolu a testování estrogenových receptorů za použití prostatického cytosolu se provádí podle metody, kterou popsal Testas a spolupracovníci (Testas J. a spol., 1981, Endocrinology 109, 1287-1289).

Příprava děložního cytosolu z dělohy potkana a testování receptoru za použití ER-obsahujícího cytosolu se v principu provede tak, jak popsali Stack a Gorski (Stack, Gorski, 1985,

Endocrinology 117, 2024-2032), s jistými modifikacemi, popsanými Fuhrmannem (Fuhrmann U. a spol. 1995, Contraception 51, 45-52).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují vyšší vazebnou afinitu k estrogenovému receptoru z potkaní prostaty než k estrogenovému receptoru z potkaní dělohy. Vychází se z toho, že v potkaní prostatě převažuje ER β nad ER α , zatímco v potkaní děloze převažuje ER α nad ER β . Jak ukazuje tabulka 1, poměr vazby na prostatický receptor a na děložní receptor u potkanů souhlasí kvalitativně s poměrem relativních vazebných afinit (RBA) pro lidské ER β a ER α (podle Kuipera a spol., 1996, Endocrinology 138, 863-870).

Predikční schopnost testovacího systému „ER-prostatický versus ER-děložní“ co se týče selektivního účinku na tkáně byla dále potvrzena *in vivo* studiemi. Co se týče *in vivo* účinku na kosti a dělohu, účinek sloučenin s preferencí pro prostatický ER je disociován ve prospěch účinku na kosti (tabulka 2).

Studie účinku na kosti

Tři měsíce staré potkaní samice se podrobí ovariektomii a bezprostředně po operaci se jim podává 28 dní jednou denně testovaná sloučenina. Aplikuje se subkutánně v mediu arašídový olej/ethanol. Zvířata se den po poslední aplikaci usmrtí a vypreparuje se tibie a děloha. Děloha se zváží, fixuje a připraví pro histologická studia. Stanovení hustoty kostí se provádí *ex vivo* na preparovaných dlouhých kostech s použitím pQCT (Quantitative Computer Tomography).

Měření se provádí ve vzdálenosti 4 - 6 mm od kloubové hlavičky proximální tibie.

Ovariektomie snižuje hustotu trabekulárních kostí v měřeném rozsahu od přibližně 400 mg Ca²⁺/cm³ na přibližně 300 mg Ca²⁺/cm³. Aplikací sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se zamezí, popřípadě utlumí, snižování

hustoty kosti. Hustota kostní hmoty se měří na proximální tibii.

Tabulka 2 ukazuje výsledky pro sloučeninu podle vynálezu estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, sloučeniny příkladů 3, 4, 9, 10 a sloučeniny 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 -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, 7 β -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol a 7 β -ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Dosažené výsledky ukazují, že tyto sloučeniny mají vyšší vazebnou afinitu k estrogenovému receptoru z potkaní dělohy; u sloučeniny estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu ER(RBA) pro potkaní prostatu je 50 a ER(RBA) pro potkaní dělohu je 9. *In vivo* se tato situace odráží v silně se lišícím množství estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu, které způsobí 50%ní ochranu kostí [3 μ g/zvíře] respektive 50%ní stimulaci dělohy [30 μ g/zvíře], vztaženo na úbytek kostní hmoty, nalezený po 28 dnech od ovariektomie u ovariektomizovaných potkaních samic, kterým nebyla podána testovaná látka. Na rozdíl od zvířat, na kterých byla provedena jen simulovaná operace bez ovariektomie, je tento úbytek měřitelný.

Účinek sloučenin podle vynálezu na cévní soustavu se určuje na modelu ApoE-knockout-myší, jak popsal Elhage a spolupracovníci (Elhage R. a spol., 1997, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17, 2679-2684).

Pro důkaz účinku estrogenů na mozkové funkce se použije mRNA-exprese oxytocinového receptoru jako surogátový parametr (Hrabovszky E. a spol. 1998, *Endocrinology* 1339, 2600-2604). Ovariektomizovaným potkaním samicím se podává po dobu 7 dní testovaná látka nebo vehikulum (subkutánní nebo orální aplikace, 6 krát denně). Sedmého dne po první aplikaci se zvířata dekapitují, určí se váha dělohy, a hladina oxytocinového receptoru MRNA se zkoumá na vhodných mozkových

řezech pomocí *in situ* hybridizace. Stanoví se hodnoty ED₅₀ pro stimulaci růstu dělohy a indukci oxytocinového receptoru mRNA.

Jiná možnost, jak dokázat *in vivo* disociovaný estrogení účinek sloučenin podle vynálezu, pozůstává v tom, že se potkanům aplikuje jediná dávka sloučenin podle vynálezu a měří se účinek na expresi 5HT₂-receptového a serotonintransporterového proteinu a na hladinu mRNA v oblastech mozku, které jsou bohaté na ER β .

Účinek na LH-sekreci se měří ve srovnání s účinkem exprese serotoninového receptoru a serotonintransporteru. Látky se silnější vazbou na estrogení receptor potkaní prostaty než na estrogení receptor potkaní dělohy jsou účinnější co se týče zvýšení exprese serotoninového receptoru a serotonintransporteru ve srovnání s jejich pozitivním účinkem na rozdělení LH.

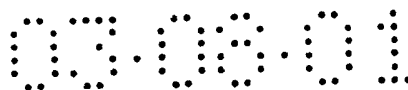
Hustota serotoninového receptoru a serotonintransporteru se určuje na řezech mozku pomocí radioaktivních ligandů a odpovídající mRNA pomocí *in situ* hybridizace. Metoda je popsána v literatuře (G. Fink a B.E.H. Sumner, 1996, Nature 383, 306; B.E.H. Sumer a spol., 1999, Molecular Brain Research).

Příprava sloučenin podle vynálezu

Pro přípravu sloučenin podle vynálezu, t.j. modifikovaných anebo substituovaných derivátů estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diolů se používají především dvě obecně použitelné syntetické strategie.

Prvá strategie se vyznačuje tím, že se 3,16-chráněné deriváty estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diolů, popřípadě i volné dioly, podrobí modifikaci v jednotlivých polohách skeletu.

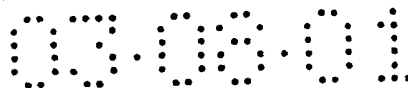
Typickým příkladem je syntéza 11-nitrátových esterů. Výchozí sloučeninou je známý diacetát estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diolu (J. Biol. Chem., 1955, 213, 343), který se nejprve oxiduje v polohách C(9) a C(11) metodou podle Sykse a spolupracovníků (Tetrahedron Letters 1971, 3393). Reduktivní odstranění benzylové hydroxylové skupiny na C(9) poskytne přímo 11-nitrát



estra-1,3,5(10)-trien-3,11 β ,16 β -triolu, chráněný jako diacetát. Inverzí C(16)-hydroxylové skupiny se po zmýdelnění získá epimerní 11-nitrátový ester estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu. Uvedené schéma je však možno provést i obráceně, a to tak, že se diacetát estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu použije jako výchozí sloučenina. Tímto způsobem se získá nejprve 11-nitrátový ester 16 α -hydroxylové řady. Další sloučeniny, resultující z meziproduktů, jako například 11-nitrátové estery estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11 β ,16 ξ -tetraolu, se rovněž získají po odštěpení chránících skupin na C(3), C(16).

Druhou cestu nabízejí odpovídajícím způsobem modifikované analogy estronu. Mnoho jich bylo připraveno známými postupy (charakteristické, ale nikoliv omezující syntetické postupy, potřebné k získání reprezentativních substitučních vzorů na estronovém skeletu, rovněž v kombinaci více substituentů, je možno nalézt v následujících publikacích: pro C(1) J. Chem. Soc. (C) 1968, 2915; pro C(7) Steroids 54, 1989, 71; pro C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; pro C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; Tetrahedron 1969, 25, 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; pro C(11) J. Steroid. Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 a J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; pro C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perkin I, 1996, 1269; pro C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; pro C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410). Přesun kyslíkové funkce (Z. Chem. 1970, 221) v těchto odpovídajících estronových analogích z C(17) na C(16) znamená flexibilní přístup k sloučeninám podle vynálezu. Hodí se k tomu ale i nové deriváty estronu.

Při zavedení substituentu do polohy 7 steroidního skeletu vznikají většinou směsí 7 α - a 7 β -stereoisomerů. Ty se dají odborníkovi známými metodami, například chromatografií, oddělit na jednotlivé izomery.

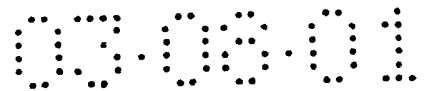


Případ C(3)-methyletheru 8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-onu (Bull. Soc. Chim. France 1967, 561) je podrobně popsán jako příklad. Po převedení ketonu na sulfonylhydrazon, nejjednodušší reakcí s fenylsulfonylhydrazidem, následuje odbourávací reakce na olefin C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, 10, 221-222; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-1981), na který se regio- i stereoselektivně aduje kyselina bromná. Reduktivní dehalogenace a odstranění chránicí skupiny na C(3) poskytne 16 β -alkohol, který se může známými metodami převést na 16 α -epimer.

Další variantou pro zavedení hydroxylové skupiny na atom C(16) je hydroborace 16(17)-dvojných vazby stericky náročnými borany. Je známo, že tato reakce vede k 16-oxidovaným produktům (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-288). Podle toho reakce 3-methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraenu a 3-methoxy-18 α -homoestra-1,3,5(10),16-tetraenu s 9-borabicyklo[3.3.1]nonanem, následovaná oxidací alkalickým peroxidem vodíku, poskytuje odpovídající 16 α -hydroxyestratrieny. Přitom vznikají při této reakci v malé míře i epimerní 16 β -hydroxysteroidy. Po odštěpení 3-methoxylové skupiny se získají estra-1,3,5(10)-3,16 α -dioly. Inverzí konfigurace na atomu C(16), například Mitsunobuovou reakcí (Synthesis 1980, 1) se opět získají 16 β -hydroxyestratrieny.

Širokou použitelnost uvedených syntetických cest je možno demonstrovat na dalších příkladech, například na 3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-onu (Helv. Chim. Acta 1967, 281) nebo na 1,3-dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onu (J. Org. Chem. 1967, 32, 4078).

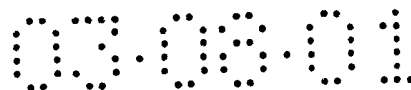
Příprava středních C(16)-C(17) olefinických meziproductů není omezena jen na arylsulfonylhydrazonovou metodu. Pro případ, že steroidní skelet nese substituenty, které nesnášejí alkalické reakční podmínky při olefinaci, přicházejí jako alternativy v úvahu i jiné postupy, zvláště převedení C(17)-ketonů na



vinyljodidy (Tetrahedron 1988, 147) nebo enoltrifláty (Tetrahedron Letters 1984, 4821) a jejich následná redukce.

Pokud se zvolí cesta přes C(16)-ketoderiváty, které se následně převedou na C(16 β)-alkoholy, respektive inverzí na C(16 α)-alkoholy, pak je možno zvolit také C(17) \rightarrow C(16) transpozici ketonové skupiny. Pro konkrétní případ odkazujeme na literaturu (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1976, 1350).

16-Hydroxyestratrieny podle vynálezu, fluorované na uhlíkových atomech C(15) a C(17), se mohou připravit hydroborací 15-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenů respektive 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenů stericky náročnými borany a následnou oxidací alkalickým peroxidem vodíku. Tak například 15-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraeny je možno syntetizovat z 15-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onů. Napřed je nutné sekundární hydroxylovou skupinu na uhlíkovém atomu C(15) nahradit atomem fluoru. Za tím účelem se může například 15 α -hydroxyestron (přístupný jak je popsáno v patentovém spisu US-PS 3375174) převést známým způsobem na 15 β -fluorestron tak, že se podrobí reakci s diethylaminosulfurtrifluoridem a na odpovídající 15 α -mesylát se působí tetra-n-butylamonium-fluoridem (J. Chem. Res.(M) 1979, 4728-4755). Takto přístupné 15 β -fluorestra-1,3,5(10)-trien-17-ony se převedou na tosylhydrazony, které Bamfordovou-Stevensovou reakcí poskytnou 15-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraeny, které jsou potřebné pro zavedení 16-hydroxylové skupiny. 17-Fluorované 16-hydroxyestra-tetraeny, které jsou výchozími sloučeninami pro 17-fluorované 16-hydroxyestratrieny, jsou přístupny známými metodami. Odpovídající ketony lze převést na geminální difluoridy reakcí se sulfurtetrafluoridem (J. Org. Chem. 1971, 36, 818-820) nebo s dialkylaminosulfurtrifluoridy (US-PS 3976691). Z těchto geminálních difluoridů je možno eliminovat fluorovodík zahříváním s kysličníkem hlinitým v inertním rozpouštědle podle patentového spisu US-PS 3413321, čímž se získají fluorolefiny. Tyto fluorolefiny jsou nadto přístupné přímo z ketonů reakcí



s diethylaminosulfurtrifluoridem v polárních rozpouštědlech v přítomnosti silných kyselin, jako je například dýmavá kyselina sírová (US-PS 4212815).

17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, popsáný v patentovém spisu US-PS 3413321, se může po reakci se stericky náročným boranem a následné oxidaci alkalickým peroxidem vodíku převést na 17 β -fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -ol.

Jako další modifikace může být vhodné zavedení dvojných vazeb. Vedle toho, že mají farmakologický význam jako selektivní estrogeny ve smyslu předloženého vynálezu, tyto nenasycené deriváty představují cenné meziprodukty pro syntézu nových 16-hydroxyestra-1,3,5(10)-trienů. Syntetická cesta k zavedení 9(11)-dvojně vazby je následující: steroidy s aromatickým kruhem A se převedou reakcí s dimethyldioxiranem na 9 α -hydroxysteroidy; dehydratace těchto 9 α -hydroxysteroidů vede k estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenům (Tetrahedron 1994, 50, 10709-10720). Působením *in situ* generovaného dimethyldioxiranu na 18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diylldiacetát se může připravit odpovídající 9 α -hydroxysloučenina. Dehydratace tohoto terciárního alkoholu vede k 18 α -homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diylldiacetátu. Jeho zmýdelněním se získá 18 α -homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se připravují tak, jak je popsáno v příkladech provedení vynálezu. Další sloučeniny obecného vzorce I je možno získat analogickými postupy za použití činidel, která jsou homologická k činidlům, popsaným v příkladech.

Etherifikace a/nebo esterifikace volných hydroxylových skupin se provádí metodami, které jsou pro odborníka běžné.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 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-fenylsulfonyl-hydrazon

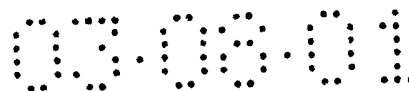
K suspenzi 5,68 g (20 mmol) 3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-onu a 4,30 g (25 mmol) hydrazidu kyseliny benzensulfonové v 70 ml ethanolu se přidají 3 kapky koncentrované kyseliny solné a směs se mohutně míchá při teplotě lázně 80 - 90 °C po dobu 3 hodiny. Po ochlazení reakční směsi se vyloučený hydrazon odsaje, promyje se trochou studeného ethanolu a vysuší se ve vakuu. Získá se 8,10 g (92 %) produktu, t.t. 183 - 185 °C.

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

Suspenze 8,10 g (18,5 mmol) hydrazonu z předchozího pokusu ve 140 ml suchého etheru se ochladí v ledové lázni na teplotu 0 °C za vyloučení vlhkosti (argonová atmosféra). Pak se přikape 36 ml roztoku methyllithia (57 mmol) v etheru, odstraní se chladicí lázeň a reakční směs se míchá ještě 3 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce se ukončí ochlazením reakční směsi na 0 °C a opatrným přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (30 ml) za mohutného míchání. Přidá se ethylacetát, organická fáze se promyje vodou a solankousolankou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě hexan-ethylacetát (95:5). Získá se 3,60 g (72 %) produktu.

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

K roztoku 3,40 g (12,67 mmol) olefinu z předešlé preparace v 75 ml dimethylsulfoxidu se přidá 5 ml vody a pak se za



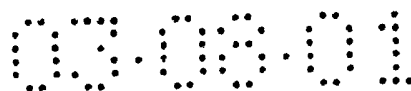
mohutného míchání přidá v jedné dávce 2,80 g (15,75 mmol) N-bromsukcinimidu. Po 4,5 hodinách při laboratorní teplotě se reakční směs nalije do vody a produkt se extrahuje ethylacetátem (300 ml). Organická fáze se promyje nejprve vodou, pak solankou, a pak se suší nad síranem sodným. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě toluen-aceton (9:1). Získá se 3,50 g (75 %) produktu ve formě oleje.

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

3,50 g (9,60 mmol) 17 α -3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -olu, 3,50 g (12,03 mmol) tributylcínhydridu a 50 mg azobisisobutyronitrilu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu se za míchání refluxuje v argonové atmosféře po dobu 2 hodiny. Pak se reakční směs nechá zchladnout, zahustí se ve vakuu na rotačním odpařováku a odparek se vyjme do ethylacetátu (300 ml). Organická fáze se promyje zředěnou kyselinou solnou, vodou a solankou, a pak se vysuší nad síranem sodným. Zbytek po odpaření se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě dichlormethan-ethylacetát (9:1). Výtěžek produktu je 2,70 g (98 %).

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

Roztok 1,10 g (3,80 mmol) methyletheru s předchozího pokusu v 35 ml 1,2 M roztoku diisobutylaluminia v toluenu se za vyloučení vlhkosti v argonové atmosféře vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodiny. Reakční směs se pak ochladí v ledové lázni a za míchání se rozloží opatrným přidáním směsi vody a kyseliny octové. Vzniklá sraženina se odsaje, promyje se důkladně ethylacetátem a organická fáze se zahustí ve vakuu. Získaný surový produkt se překrystaluje ze směsi aceton-hexan. Výtěžek 679 mg (65 %), t.t. 181 - 182 °C. Optická rotace: $[\alpha]_D +13,6^\circ$ (c 0,52; CH₃OH).



Příklad 2

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

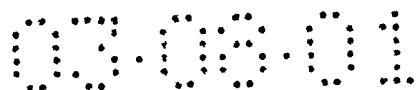
3-Methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Ke směsi 1,50 g (5,24 mmol) 3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 β -olu, 2,06 g (7,85 mmol) trifenylofosfinu a 0,3 ml kyseliny mravenčí v 10 ml toluenu se pomalu přikape za míchání 1,22 ml (7,85 mmol) diethylazodikarboxylátu ve 2 ml toluenu. Pak se reakční směs míchá ještě 2 hodiny při laboratorní teplotě. Pak se přidá ethylacetát (300 ml), organická fáze se promyje vodou a solankou a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě hexan-aceton (gradient až do poměru 4:1). Získá se 1,40 g 16 α -formiátu, který se zmýdelní působením 50 ml 3%ního methanického hydroxidu draselného při laboratorní teplotě jednu hodinu. Směs se pak okyselí zředěnou kyselinou solnou, produkt se vyjme do ethylacetátu (300 ml), organická fáze se promyje vodou a solankou a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě dichlormethan-ethylacetát (gradient až do poměru 7:3). Výtěžek 940 mg (63 %).

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

Roztok 740 mg (2,58 mmol) methyletheru s předchozího pokusu ve 25 ml 1,2 M roztoku diisobutylaluminia v toluenu se za vyloučení vlhkosti v argonové atmosféře vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 hodiny (teplota lázně 130 °C). Reakční směs se pak ochladí v ledové lázni a opatrně se rozloží přidáním směsi vody a kyseliny octové. Vzniklá sraženina se odsaje, promyje se důkladně ethylacetátem a organická fáze se zahustí ve vakuu. Získaný surový produkt se překrystaluje ze směsi aceton-hexan. Výtěžek 323 mg (46 %), t.t. 239 - 240 °C.

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



Příklad 3

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

17-Fenylsulfonylhydrazon 3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-onu

Ze 4,70 g (15,75 mmol) 3-methoxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-onu se získá 4,70 g (66 %) odpovídajícího fenylsulfonylhydrazonu, který po ochlazení reakční směsi vykristaluje, t.t. 167 - 170 °C.

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

Olefinací 4,40 g (9,72 mmol) fenylsulfonylhydrazonu z předešlého pokusu se získá 2,35 g (85 %) olefinu, který se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě hexan-ethylacetát (9:1) a po krystalizaci z ethanolu tvoří bílé šupinky, t.t. 114 - 116 °C.

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

Tento bromhydrin se připraví ze 2,00 g (7,08 mmol) olefinu z předchozího pokusu. Výtěžek 2,14 g (80 %) produktu, t.t. 145 - 146 °C (rozklad) (ether-pentan).

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

Z 1,94 g (5,12 mmol) bromidu z předchozího pokusu se reduktivní dehalogenací připraví 1,40 g (91 %) amorfního produktu.

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

Štěpení 1,40 g (4,66 mmol) methyletheru, připraveného v předchozím experimentu, poskytne 1,25 g (92 %) diolu, t.t. 209 - 210 °C (aceton-hexan), $[\alpha]_D +73,8^\circ$ (c 0,50; CH₃OH).

Příklad 4

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

Z 0,74 g (2,58 mmol) 3,16 β -diolu se epimerací a zmýdelněním na C(16) připraví 0,434 g (59 %) 16 α -derivátu, t.t. 217 - 219 °C (aceton-hexan), $[\alpha]_D +84,4^\circ$ (c 0,52; CH₃OH).

Příklad 5

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

17-Fenylsulfonylhydrazon 1,3-dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onu

Ze 3,14 g (10 mmol) 1,3-dimethoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onu se podle obecného předpisu pro tvorbu hydrazonů získá 4,0 g (85 %) 17-fenylsulfonylhydrazonu, který vykrytaluje z reakční směsi, t.t. 200 - 202 °C.

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

Olefinací 4,0 g (8,54 mmol) hydrazonu z předchozí preparace se získá 1,96 g (76 %) tetraenu, který se po chromatografii překrytaluje z ethanolu, t.t. 109 - 111 °C.

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

Z 1,50 g (5,03 mmol) olefinu z předchozí preparace se získá převedením na bromhydrin a dehalogenací 0,872 g (55 %) 16 β -alkoholu.

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

Inverze 0,50 g (1,58 mmol) 16 β -alkoholu poskytne 0,46 g (92 %) 16 α -epimeru.

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

Z 0,25 g (0,79 mmol) 1,3-dimethoxyderivátu se monodemethylací získá 0,18 g (75 %) methoxydiolu. Po rozetření v toluenu produkt taje při 90 - 93 °C.

Příklad 6

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

Demethylací 0,35 g (1,11 mmol) dimethoxyderivátu v 16 α -řadě se získá 0,218 g (65 %) monomethyletheru, t.t. 240 - 242 °C (aceton-chloroform).

Příklad 7

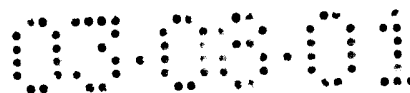
3,11 β ,16 β -trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-11-nitrát

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

Ke směsi 8,00 g (29,4 mmol) estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diolu a 50 ml pyridinu se při laboratorní teplotě přidá za míchání 10 ml acetanhydridu a směs se nechá reagovat přes noc. Pak se reakční směs nalije do ledové vody (3 litry), přičemž se produkt vyloučí jako sraženina. Ta se odsaje na fritě, promyje se důkladně destilovanou vodou, vysuší se a rozpustí se v dichlormethanu (500 ml). Organická fáze se promyje zředěným roztokem bikarbonátu a vodou a vysuší se nad síranem sodným. Zbytek po odpaření se překrystaluje ze směsi aceton-hexan. Výtěžek 8,40 g (80 %).

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

K suspenzi 7,85 g (22,0 mmol) 3,16 β -diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trienu ve 200 ml zředěné (90%ní) kyseliny octové se za míchání



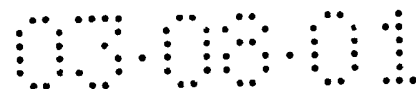
přidá 60,31 g (110 mmol) ceramonnitrátu po dávkách během deseti minut. Steroidní edukt se v průběhu reakce rozpustí. Po pěti hodinách se reakční směs nalije do ledové vody (6 litrů) a žlutočervená sraženina se odsaje a vysuší se na vzduchu. Surový produkt se pak rozpustí v kyselině octové (600 ml), organická fáze se promyje vodou a solankou a vysuší se nad síranem sodným. Červenohnědý surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě dichlormethan-ethylacetát (9:1). Výtěžek 5,10 g (53 %), t.t. 173 - 175 °C (aceton-hexan).

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

K roztoku 2,42 g (5,58 mmol) 3,16 β -diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trien-9,11 β -diol-11-nitrátu a 2,90 ml (18,31 mmol) triethylsilanu v 60 ml suchého dichlormethanu, vychlazenému na -15 °C, se za míchání přikape 5,0 ml etherátu fluoridu boritého. Směs se nechá reagovat jednu hodinu při -15 °C a pak další hodinu při 0 °C. Pak se reakční směs nalije za míchání do ledové vody, obsahující bikarbonát. Směs produktů se extrahuje do dichlormethanu, organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření se surový produkt chromatografuje na silikagelu v soustavě hexan-ethylacetát (gradient až do 7:3). Výtěžek 1,58 g (68 %), t.t. 188 - 190 °C (aceton-hexan).

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

K roztoku 1,31 g (3,14 mmol) diacetátu z předchozího pokusu v 60 ml dichlormethanu se přidá 20 ml methanolického roztoku hydroxidu draselného (3%ní) a směs se míchá v atmosféře argonu po dobu 4 hodiny. Pak se k reakční směsi přidá 500 μ l kyseliny octové, zředí se dichlormethanem, organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se překrystaluje z dichlormethanu. Výtěžek 874 mg (83 %), t.t. 170 - 171 °C (rozklad), $[\alpha]_D +68,9^\circ$ (c 0,52; CH₃OH).



Příklad 8

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

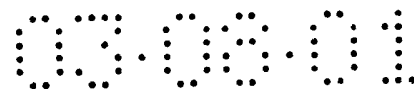
K roztoku 820 mg (2,46 mmol) 3,16 β -diolu ve 25 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 2,26 g (8,62 mmol) trifenylofosfinu a 325 μ l kyseliny mravenčí. Pak se k tomuto roztoku při laboratorní teplotě přikape pomalu 1,34 ml (8,62 mmol) diethylazodikarboxylátu. Po přidání se reakční směs míchá ještě 30 minut při laboratorní teplotě a pak se nalije do vody a produkt se extrahuje do ethylacetátu. Organická fáze se promyje vodou a solankou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se pak vyjme do 20 ml dichlormethanu, k roztoku se přidá 10 ml methanolického roztoku hydroxidu draselného (3%ní) a směs se míchá za nepřístupu vzdušného kyslíku 2,5 hodiny při laboratorní teplotě. Pak se okyselí zředěnou kyselinou solnou, extrahuje se dichlormethanem (200 ml), promyje se vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě dichlormethan-aceton (gradient do 4:1). Výtěžek 704 mg (85 %) produktu ve formě pěny; $[\alpha]_D +71,4^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Příklad 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

K roztoku 7,41 g 3-methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraenu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se pod ochranným plynem přidá 6,6 g 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu. Reakční směs se pak míchá při laboratorní teplotě až do úplného zreagování, a pak se rozloží 75 ml vody. Po skončeném vývoji plynu se přidá 45 ml 3 M roztoku hydroxidu sodného a přikape se pomalu za chlazení 45 ml roztoku peroxidu vodíku (30%ní). Směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak se extrahuje ethylacetátem. Chromatografie surového produktu na silikagelu v soustavě



cyklohexan-ethylacetát (3:1) poskytne 6,03 g 3-methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu, který po krystalizaci z methanolu tvoří bezbarvé krystaly, t.t. 109 - 111 °C; $[\alpha]_D +71^\circ$ (c 1,02; chloroform).

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

K suspenzi 2 g 3-methoxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu ve 40 ml toluenu se pod ochranným plynem přikape 26 ml roztoku diisobutylaluminiumhydridu (30%ní obj.) v toluenu a směs se vaří pod zpětným chladičem do úplného skončení reakce (přibližně 10 hodin) K ochlazené reakční směsi se přidá 10,6 ml ethanolu a za chlazení opatrně 32 ml zředěné (1:1) kyseliny solné. Po extrakci ethylacetátem se získá 1,85 g surového 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu. Krystalizace z ethylacetátu poskytne 1,34 g bezbarvých krystalů, t.t. 194 - 198 °C; $[\alpha]_D +69^\circ$ (c 0,99; dioxan).

Příklad 10

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

K roztoku 0,5 g 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu ve 25 ml toluenu se přidá 3,66 g trifenylyfosfinu a 3,42 g kyseliny 4-nitrobenzoové. K roztoku se pak pomalu přikape 6,4 ml roztoku diethylazodikarboxylátu (40%ní roztok v toluenu). Po 48 hodinách při laboratorní teplotě se reakční směs zředí ethylacetátem. Organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se. Získaný produkt se rozpustí ve 30 ml methanolu a k roztoku se přidá 4,82 g uhličitanu draselného. Směs se míchá při laboratorní teplotě, až je zmýdelnění ukončeno. Hlavní množství methanolu se oddestiluje a odparek se vyjme do ethylacetátu. Roztok se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po zahuštění se získá 0,45 g surového

18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diolu. Krystalizací z ethylacetátu se získá 0,26 g bezbarvých krystalů, t.t. 210 - 213 °C; $[\alpha]_D +67^\circ$ (c 1,01; dioxan).

Příklad 11

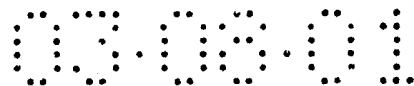
18a-Homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol

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

Směs 1 g 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu, 4 ml pyridinu, 4 ml acetanhydridu a 10 mg 4-dimethylaminopyridinu se nechá stát přes noc. Pak se nalije na led a extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí roztokem síranu měďnatého (10%ní) a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Získá se 1,32 g 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetátu ve formě bezbarvé pěny; $[\alpha]_D +50^\circ$ (c 1,08; chloroform).

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

Ke směsi 12 ml methylenchloridu, 18 ml vody, 15 ml acetonu, 5,4 g hydrogenkarbonátu sodného a 12 mg tetra-n-butylamonium-hydrogensulfátu se přidá 1,32 g 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetátu. Po zchlazení na teplotu 10 °C se přidá postupně 11,1 g monopersulfátu draselného (Caroat®). Reakční směs se míchá při 10 °C po dobu 4,5 hodiny. Pak se oddělí soli filtrací přes fritu a organická fáze filtrátu se oddělí. Vodní fáze se ještě jednou extrahuje methylenchloridem a spojené extrakty se vysuší nad síranem hořečnatým. Odpaření rozpouštědla poskytne 1,73 g surového 9 α -hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetátu. Ten se rozpustí ve 12 ml methylenchloridu, roztok se ochladí na teplotu 10 °C a přidá se k němu 0,16 ml 70%ní kyseliny sírové. Po skončené reakci se k reakční směsi přidá hydrogenuhlíčitan sodný a organická fáze se oddělí. Po vysušení a odpaření



rozpuštědla se získá 1,33 g hnědého oleje, který se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (3:1). Získá se tak 0,63 g 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetátu ve formě bezbarvé pěny; $[\alpha]_D +123^\circ$ (c 1,02; chloroform).

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

K roztoku 0,63 g 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetátu v 50 ml methanolu se přidá 4,72 g uhličitanu draselného a směs se míchá při laboratorní teplotě až do úplného zmýdelnění. Většina methanolu se pak oddestiluje a zbytek se vyjme do ethylacetátu. Organický roztok se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po zahuštění se získá 0,49 g 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diolu ve formě nažloutlých krystalů, t.t. 196 - 202 °C; $[\alpha]_D +163^\circ$ (c 1; dioxan).

Příklad 12

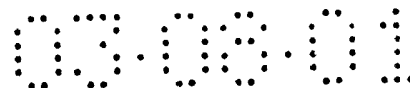
Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diol

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

Z 19,9 g (55,82 mmol) estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyldiacetátu se připraví 12,69 g (35,8 mmol; 64 %) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetátu analogicky, jak je popsáno v příkladu 11.

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

Ze 12,5 g (35,26 mmol) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diyldiacetátu se zmýdelněním analogicky podle příkladu 11 získá 9,53 g (35,26 mmol; 99 %) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diolu ve formě téměř bezbarvých krystalů.



Krystalizace z ethylacetátu poskytne bezbarvé krystaly,
t.t. 237 - 244 °C; $[\alpha]_D +163^\circ$ (c 1,12; dioxan).

Příklad 13

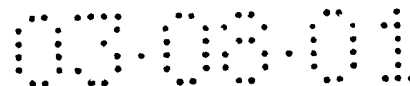
13 α -Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-Methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trien

Směs 2,5 g (8,79 mmol) 3-methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-17-onu a 1,96 g (10,55 mmol) tosylhydrazidu se vaří 6 hodin pod zpětným chladičem s 15 ml směsí ethanolu a ledové kyseliny octové (4:1, obj./obj.). Ochlazená reakční směs se pak rozloží roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší nad síranem hořečnatým. Získaný tmavohnědý olej se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (4:1). Získá se 2,49 g bezbarvé amorfnní tuhé látky; $[\alpha]_D -58^\circ$ (c 0,99; dioxan).

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

K suspenzi 2,43 g (5,37 mmol) 3-methoxy-17-tosylhydrazono-13 α -estra-1,3,5(10)-trienu ve 20 ml bezvodého methyl-terc-butyletheru se pomalu přikape 1,61 ml 10 M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak se k ní za chlazení přikape 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Po oddělení organické fáze se vodná fáze extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Surový produkt (2,1 g hnědého oleje) se podrobí chromatografii na silikagelu, čímž se získá 0,81 g 3-methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraenu ve formě bezbarvého oleje; $[\alpha]_D -6^\circ$ (c 0,94; chloroform).

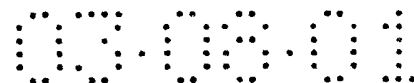


3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)trien-16 α -ol

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10),16-tetraen (0,81 g; 3 mmol) se rozpustí pod ochranným plynem v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 0,73 g 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu. Směs se míchá při laboratorní teplotě až do úplného zreagování. Pak se rozloží 15 ml vody. Po skončení vývoje plynu se přidá 7,8 ml 3 M roztoku hydroxidu sodného. Pak se do reakční směsi za chlazení pomalu přikape 7,8 ml 30%ního roztoku peroxidu vodíku, směs se míchá ještě 1 hodinu při laboratorní teplotě a extrahuje se ethylacetátem. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (4:1), čímž se získá 604 mg 3-methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -olu ve formě bezbarvého oleje.

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

3-Methoxy-13 α -estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol (0,55 g) se rozpustí pod ochranným plynem v 10 ml toluenu zahorka. K tomuto roztoku se přikape směs 2,3 ml diisobutylaluminiumhydridu a 5,5 ml toluenu a směs se vaří pod zpětným chladičem do úplného zreagování (přibližně 4 hodiny). K ochlazené reakční směsi se přidá 2,1 ml ethanolu a pak za chlazení opatrně 6 ml zředěné (1:1) kyseliny solné. Po extrakci ethylacetátem se organická fáze promyje do neutrální reakce a vysuší se nad síranem hořečnatým. Získá se 362 mg 13 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu, který po překrystalování z methanolu tvoří bezbarvé krystaly, t.t. 224 - 231 °C; $[\alpha]_D +61^\circ$ (c 1,13; pyridin).



Příklad 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

Připraví se analogicky, jak je popsáno v příkladu 13. Je to bezbarvá pěna.

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

Připraví se analogicky jako v příkladu 13. Je to bezbarvý olej.

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

Připraví se analogicky jako v příkladu 13. Je to bezbarvý olej.

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

Připraví se analogicky jako v příkladu 13. Jsou to bezbarvé krystaly, t.t. 140 - 145 °C; $[\alpha]_D -91^\circ$ (c 0,98; dioxan).

Příklad 15

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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18 α -homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen

Ke 32 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se pod ochranným plynem přidá 4 g hydridu sodného (80%ní v parafinovém oleji, 25,52 mmol). K této směsi se přikape roztok 7,67 (26,97 mmol) 18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Po skončeném vývoji plynu se přidá 13,84 g (80,91 mmol) benzylobromidu. Po skončené reakci se reakční roztok přikape zvolna do vody (cca 1 litr). Extrakce ethylacetátem poskytne 14 g hnědého oleje. Chromatografií na silikagelu se získá 10,2 g (21,9 mmol; 81,3 %)



3,16 α -bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraenu ve formě bezbarvého oleje; $[\alpha]_D +110^\circ$ (c 1,01; chloroform).

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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen (10 g, 21,5 mmol) se pod ochranným plynem rozpustí v 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu a pak se přidá 12,9 g (107,61 mmol) katecholboranu a 0,99 g (43,1 mmol) lithiumborohydridu. Po skončené reakci se reakční směs opatrně rozloží 100 ml vody, přidá se 95 ml 3 N hydroxidu sodného a za chlazení se přikape 95 ml 30%ního peroxidu vodíku. Směs se míchá ještě 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak se extrahuje ethylacetátem. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (4:1), výtěžek 8,73 g (18,08 mmol; 84 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien--11 α -olu ve formě bezbarvé pěny; $[\alpha]_D -48^\circ$ (c 0,96; chloroform).

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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ol (0,89 g, 1,84 mmol) se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá 0,98 g (4,6 mmol) pyridiniumchlorochromátu. Směs se míchá 4 hodiny, pak se zředí tetrachlormethanem a filtruje se přes silikagel. Filtrát se zahustí a odparek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (4:1). Získá se tak 0,63 g (1,31 mmol; 71 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-onu ve formě bezbarvé tuhé látky; $[\alpha]_D +177^\circ$ (c 0,96; chloroform); IČ ($\nu_{C=O}$): 1705 cm^{-1} .

Příklad 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

Z 8,7 g (32,17 mmol) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16 α -diolu se připraví 12,83 g (28,47 mmol; 88 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenu analogicky jako v příkladu 15; bezbarvý olej, $[\alpha]_D +96^\circ$ (c 1; chloroform).

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

Analogicky jako v příkladu 15 se ze 12,74 g (28,27 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenu připraví 9,43 g (20,2 mmol; 71 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -olu ve formě bezbarvé tuhé látky; $[\alpha]_D -44^\circ$ (c 1,02; chloroform).

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

Analogicky jako v příkladu 15 se ze 3 g (6,4 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 α -olu připraví 1,91 g (4,09 mmol; 64 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-onu; $[\alpha]_D +197^\circ$ (c 0,94; chloroform).

IČ ($\nu_{C=O}$): 1709 cm^{-1} .

Příklad 17

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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on

Pod ochranným plynem se do roztoku 0,8 g (7,13 mmol) terc-butoxidu draselného ve 2,26 ml terc-butanolu přikape

roztok 0,8 g (1,66 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-11-onu v 15,57 ml methyljodidu. Po 15 minutách se reakční směs rozloží 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Extrakcí ethylacetátem a odpařením se získá žlutá pěna, která se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (7:1). Získá se 0,6 g (1,21 mmol; 73 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-11-onu ve formě bezbarvé pěny; $[\alpha]_D^{25} +216^\circ$ (c 1,03; chloroform); IČ (νC=O): 1705 cm⁻¹.

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

Ke směsi 0,76 g (1,54 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-11-onu a 5 ml triethylenglykolu se přidá roztok 2,16 g (38,15 mmol) hydroxidu draselného v 15 ml triethylenglykolu a 1,54 g (30,8 mmol) hydrazinhydrátu. Vzniklá směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 210 °C. Pak se do směsi přidá nasycený roztok chloridu sodného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí zředěnou kyselinou solnou, vodou a roztokem chloridu sodného. Po odpaření se surový produkt podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (14:1). Získá se tak 0,66 g (1,37 mmol; 89 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-11-onu ve formě bezbarvého oleje; $[\alpha]_D^{25} +47^\circ$ (c 0,93; chloroform).

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

K roztoku 0,65 g (1,37 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)-9 α -methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-11-onu ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,65 g palladia na uhlí (10 % Pd) a směs se podrobí hydrogenaci. Po skončení hydrogenace se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí, čímž se získá 0,4 g (1,33 mmol; 97 %) 9 α -methyl-18 α -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu, který po

překrystalování z methanolu tvoří bezbarvé krystaly,
t.t. 210 - 215 °C; $[\alpha]_D +72^\circ$ (c 0,99; dioxan).

Příklad 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

Analogickým způsobem jako v příkladu 17 se z 0,497 g
(1,06 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-onu
získá 0,379 g (0,78 mmol; 73 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-
-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-onu ve formě bezbarvé pěny;
 $[\alpha]_D +231^\circ$ (c 1,03; chloroform); IČ($\nu_{C=O}$): 1709 cm^{-1} .

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

Analogicky jako v příkladu 17 se z 0,715 g (1,48 mmol)
3,16 α -bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-onu
získá 0,458 g (0,98 mmol; 66 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-
-9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-11-onu ve formě bezbarvého oleje;
 $[\alpha]_D +61^\circ$ (c 1,16; chloroform).

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

Analogickým způsobem jako v příkladu 17 se z 0,476 g
(1,01 mmol) 3,16 α -bis(benzyloxy)-9 α -methylestra-1,3,5(10)-
trien-11-onu získá 0,292 g (1 mmol; 99 %) 9 α -methylestra-
-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu, který krystalizací poskytuje
bezbarvé krystaly, t.t. 182 - 186 °C; $[\alpha]_D +77^\circ$ (c 0,99;
dioxan).

Příklad 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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-on (0,6 g, 1,25 mmol) se pod ochranným plynem rozpustí ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získaný roztok se ochladí na teplotu -15 °C a přidá se k němu 4,17 ml 3 M roztoku methylmagnesiumbromidu. Po úplném zreagování se přidá nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (6:1), čímž se získá 0,59 g (1,18 mmol; 95 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -olu ve formě bezbarvého oleje; $[\alpha]_D^{20}$ -1° (c 0,99; chloroform).

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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 α -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11 β -ol (0,5 g, 1 mmol) se rozpustí pod ochranným plynem v methylenchloridu a k roztoku se přidá 1,75 g (2,4 ml; 15,3 mmol) triethylsilanu. Směs se ochladí na teplotu -10 °C a přidá se 5,69 g (5 ml; 40 mmol) bortrifluoridetherátu. Po skončené reakci se směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (9:1). Získá se 0,327 g (0,68 mmol; 58 %) 3,16 α -bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trienu ve formě bezbarvého oleje; $[\alpha]_D^{20}$ +119° (c 0,99; chloroform).

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

3,16 α -Bis(benzyloxy)-11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien (0,45 g; 0,93 mmol) se rozpustí ve 20 ml tetrahydrofuranu, k získanému roztoku se přidá 0,45 g palladia na uhlí (10 % Pd) a hydrogenuje se. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří, čímž se získá 0,264 g (0,87 mmol; 94 %) 11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu. Krystalizace z ethylacetátu poskytne bezbarvé krystaly, t.t. 244 - 251 °C; $[\alpha]_D +197^\circ$ (c 1,07; dioxan).

Příklad 20

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

K roztoku 0,1 g (0,33 mmol) 11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu v toluenu se přidá 0,35 g (1,33 mmol) trifenylfosfinu a 0,22 g (1,33 mmol) kyseliny 4-nitrobenzoové. Pak se přikape pomalu 0,6 ml (1,33 mmol) roztoku diethylazodikarboxylátu (40%ní roztok v toluenu). Směs se zahřívá na 50 °C až do úplného zreagování, pak se zředí ethylacetátem a organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Po vysušení nad sírenem hořečnatým a odpaření se získá surový produkt.

Takto získaný produkt se rozpustí ve 20 ml methanolu a k roztoku se přidá 0,81 g (5,85 mmol) uhličitane draselného. Směs se míchá při laboratorní teplotě až do úplného zmýdelnění. Většina methanolu se oddestiluje a zbytek se vyjme do ethylacetátu. Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (2:1), čímž se získá 0,79 g (0,26 mmol; 78 %) 11 β -methyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diolu, který po krystalizaci z ethylacetátu tvoří bezbarvé krystaly, t.t. 175 - 188 °C; $[\alpha]_D +148^\circ$ (c 0,95; dioxan).

Příklad 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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.

Bezbarvý olej; $[\alpha]_D +2^\circ$ (c 0,92, chloroform).

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.

Bezbarvý olej; $[\alpha]_D +112^\circ$ (c 1; chloroform).

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.

Krystalizace z methyl-terc-butyletheru poskytne bezbarvé

krystaly, t.t. 243 - 250 °C; $[\alpha]_D +172^\circ$ (c 0,96; dioxan).

Příklad 22

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 20.

Krystalizace z cyklohexan-ethylacetátu poskytne bezbarvé

krystaly, t.t. 194 - 199 °C; $[\alpha]_D +177^\circ$ (c 0,97, dioxan).

Příklad 23

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

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

-11 β -ol

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.

Bezbarvý olej.

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.
Bezbarvý olej.

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.
Bazbarvé krystaly, t.t. 242 - 255 °C; $[\alpha]_D +140^\circ$ (c 0,99,
pyridin).

Příklad 24

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 20.
Bezbarvé krystaly, t.t. 152 - 156 °C; $[\alpha]_D +148^\circ$ (c 0,95,
dioxan).

Příklad 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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.
Bezbarvý olej; $[\alpha]_D -3^\circ$ (c 1; chloroform).

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.
Bezbarvý olej; $[\alpha]_D +97^\circ$ (c 1; chloroform).

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 19.
Po krystalizaci z ethylacetátu tvoří bezbarvé krystaly,
t.t. 245 - 250 °C; $[\alpha]_D +104^\circ$ (c 1; dioxan).

Příklad 26

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

Sloučenina se připraví analogicky jak je popsáno v příkladu 20.
Amorfní tuhá látka.

Příklad 27

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

11 β -Methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

Směs 6 ml ethanolu, 4 ml ledové kyseliny octové, 1 g (3,3 mmol) 3-hydroxy-11 β -methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-onu a 0,7 g (3,8 mmol) hydrazidu kyseliny toluen-4-sulfonové se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po přibližně 5 hodinách varu se reakční směs ochladí a produkt se izoluje přikapáním do přibližně 100 ml vody. Voda, obsažená v surovém produktu, se odstraní azeotropickou destilací s n-hexanem. Získá se 1,14 g (73 %) produktu.

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

K roztoku 469 mg (1 mmol) 11 β -methoxy-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-olu v 15 ml tetrahydrofuranu se pod inertním plynem a za mohutného míchání přidá při laboratorní teplotě 1 ml (10 mmol) roztoku n-butyllithia (10 M roztok v n-hexanu). Reakční roztok se zahřeje až k refluxu. Po asi 10 minutách reakce se směs ochladí a přikape se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 30 ml ethylacetátu. Organická fáze se promyje solankou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (1:1). Výtěžek produktu je 170 mg (60 %).

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

K 284 mg (1 mmol) 11 β -methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-olu v 10 ml terc-butylmethyletheru a 1 ml pyridinu se přidá 0,6 ml triethylbromsilanu. Po jedné hodině se k reakční suspenzi přidá 30 ml vody. Organická fáze se oddělí, promyje se, vysuší se a zahustí se ve vakuu. Takto získaný olejovitý produkt se ihned použije v dalším reakčním stupni (hydroboraci). Výtěžek 380 mg (95 %).

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

K roztoku 380 mg (0,95 mmol) 11 β -methoxy-3-triethylsilyloxy-estra-1,3,5(10),16-tetraenu ve 20 ml tetrahydrofuranu se v atmosféře inertního plynu přidá 464 mg (3,8 mmol) 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu a vzniklý roztok se míchá při laboratorní teplotě do úplného zreagování. Pak se přikape 5 ml vody. Po ukončeném vývoji plynu se přikape 2 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného a 2 ml 30%ního peroxidu vodíku. Směs se míchá jednu hodinu při laboratorní teplotě a vzniklý produkt se extrahuje ethylacetátem. Získaný surový produkt se přečistí chromatografií v soustavě n-hexan-chloroform-methanol (45:45:10) a překrystaluje se ze směsi ethylacetát-n-hexan. Získaný produkt (230 mg; 80 %) tvoří bezbarvé krystaly, t.t. 212 - 222 °C; $[\alpha]_D^{20} +101^\circ$ (c 0,53; dioxan).

Příklad 28

11 β -Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (28)

K roztoku 229 mg (0,76 mmol) 11 β -methoxyestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu v 30 ml toluenu se přidá 1,8 g (6,8 mmol) trifenylfosfinu a 1,14 g (6,8 mmol) kyseliny 4-nitrobenzoové. Pak se přikape 2,7 ml (6,8 mmol) roztoku diethylazodikarboxylátu (40%ní roztok v toluenu). Směs se nechá reagovat 24 hodin při laboratorní teplotě, pak se zředí ethylacetátem a

organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Organická fáze se zahustí, produkt se vyjme do methanolu, k roztoku se přidá 2,5 g uhličitanu draselného a vzniklá suspenze se zahřívá k varu pod zpětným chladičem až do úplného zmýdelnění. Většina methanolu se oddestiluje a zbytek se vyjme do ethylacetátu. Extrakt se promyje vodou a roztokem chloridu sodného a rozpouštědlo se odpaří. Krystalizací ze směsi chloroform-cyklohexan se získá 195 mg (85 %) téměř bezbarvých krystalů, t.t. 195 - 200 °C; $[\alpha]_D^{20} +86^\circ$ (c 1,18; dioxan).

Příklad 29

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

11 β -Fenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

3-Hydroxy-11 β -fenylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (590 mg; 1,71 mmol) se podrobí reakci s hydrazidem kyseliny toluen-4-sulfonové. V tomto případě vypadne část produktu z reakčního roztoku po ochlazení. Pevná látka se odsaje, promyje se ethanolem a vysuší se. Získá se 450 mg (51 %) nažloutlého krystalického produktu. Další část produktu (303 mg; 38 %), která je obsažena v matečných loužích, se může získat extrakcí a odpovídajícím chromatografickým zpracováním.

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

11 β -Fenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol (515 mg; 1 mmol) se podrobí reakci s 1 ml (10 mmol) roztoku n-butyllithia analogicky jak je popsáno v příkladu 28. Získá se 450 mg surového produktu, který se použije v následujícím stupni přípravy triethylsilyletheru.

11 β -Fenyl-3-triethylsilylestra-1,3,5(10),16-tetraen

11 β -Fenylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (surový produkt) se převede na triethylsilylether analogicky jak je popsáno v příkladu 28. Produkt se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát (6:1) a roztok se zahustí ve vakuu. Výtěžek 320 mg olejovité látky (72 %, vztaženo na 515 mg 11 β -fenyl-17-tosylhydrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-olu).

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

Hydroborace 320 mg (0,72 mmol) 11 β -fenyl-3-triethylsilylestra-1,3,5(10),16-tetraenu, se provede analogicky jak je popsáno v příkladu 27. Izolace, chromatografie na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (70:30) a krystalizace z methanolu poskytne 183 mg (73 %) produktu, t.t. 254 - 261 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -103° (c 0,09, dioxan).

Příklad 30

11 β -Fenylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (30)

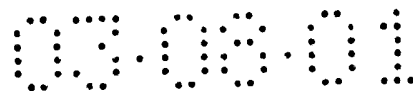
Inverze 16-hydroxylové skupiny se provede způsobem, popsaným v příkladu 28. Ze 36 mg (0,1 mmol) 11 β -fenylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu se po chromatografii na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (70:30) a po krystalizaci z toluenu získá 25 mg (69 %) bezbarvých krystalů, t.t. 241 - 247 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -93° (c 0,31; dioxan).

Příklad 31

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

3-Hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-on

18a-Homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (2,4 g) se rozpustí v 60 ml acetonu s přidavkem 2,5 ml methylenchloridu. Vzniklý



roztok se ochladí na teplotu 10 °C a přikape se k němu 4,2 ml kyseliny chromsírové (8 mol/l CrO₃). Po skončené reakci se k reakční směsi přidá roztok hydrogensířičitanu sodného a většina acetonu se oddestiluje. Ke zbytku se přidá přibližně 100 ml vody a vypadlý steroidní produkt se odsaje. Po vysušení se získá 2,02 g 3-hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-onu ve formě bezbarvých krystalů, t.t. 264 - 266 °C; $[\alpha]_D -115^\circ$ (c 0,743; pyridin).

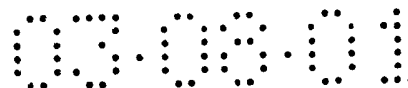
16 α -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol (31)

Při teplotě přibližně 0 °C se nasytí 30 ml tetrahydrofuranu acetylenem. Pak se k tomuto roztoku přidá za chlazení a míchání 3,4 ml (8,4 mmol) roztoku n-butyllithia (2,5 M, v toluenu). Teplota by měla být okolo 0 °C. K takto připravené suspenzi acetylidu lithného se přidá roztok 141 mg (0,5 mmol) 3-hydroxy-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-onu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po 30 minutách reakce při přibližně 0 °C se reakční roztok rozloží zředěnou kyselinou solnou. Po oddestilování tetrahydrofuranu se odparek vyjme do toluenu, fáze se oddělí a organická fáze se promyje vodou. Surový produkt se získá zahuštěním roztoku ve vakuu a přečistí se chromatografií na silikagelu v soustavě toluen-aceton (7:1). Následná krystalizace z toluenu poskytne 131 mg (85 %) krystalického produktu, t.t. 197 - 202 °C; $[\alpha]_D^{20} +100^\circ$ (c 1,06; dioxan).

Příklad 32

16 β -Ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol (32)

Příprava 16 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolu se provede analogicky jak je popsáno v příkladu 31. Zvýšením teploty na laboratorní teplotu se získá větší podíl 16 β -ethinylového produktu, který je možno izolovat chromatografií na silikagelu v soustavě cyklohexan-ethylacetát



(3:1); výtěžek 20 %, t.t. 213 - 219 °C; $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$ (c 1,04; dioxan).

Příklad 33

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

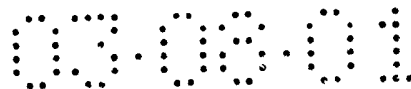
11 β -Fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

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

K suspenzi 15,2 g (79,8 mmol) jodidu měďného v 70 ml suchého tetrahydrofuranu, ochlazené na 0 °C, se přidá 28,7 g (330 mmol) bromidu lithného a 27,8 ml DMPU. Směs se míchá nejdříve 30 minut při 0 °C a pak se ochladí na -30 °C. Za míchání se přidá 52 ml roztoku methyilmagnesiumbromidu v diethyletheru (3-molární roztok). Směs se míchá dalších 30 minut a pak se k šedě zbarvené suspenzi přidá roztok 10,0 g (34,7 mmol) 11 β -fluorestra-4,6-dien-3,17-dionu, 24,3 ml DMPU a 23 ml trimethylsilylchloridu v 60 ml dichlormethanu. Po přidání se reakční směs míchá ještě 1,5 hodiny při teplotě mezi -30 až -10 °C, chladicí lázeň se odstraní a při laboratorní teplotě se k reakčnímu roztoku opatrně za mohutného míchání přidá 35 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného až do odstranění mědi a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě hexan-ethylacetát (gradient až do 1:1). Výtěžek 3,1 g (30 %).

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

K 8,3 g (27,2 mmol) 11 β -fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dionu ve 260 ml acetonitrilu se přidá 7,0 g (31,3 mmol) bromidu měďnatého a reakční směs se míchá 7 hodin při laboratorní teplotě. Pak se k reakčnímu roztoku přidá ethylacetát, organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu amonného,



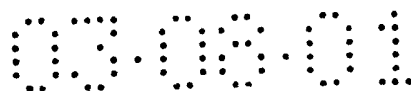
roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec vodou, a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (gradient do 7:3). Výtěžek 3,3 g (40 %); $[\alpha]_D +166,8^\circ$ (c 0,5, methanol).

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

11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on (3,0 g; 9,9 mmol) ve 12 ml pyridinu se nechá stát s 6 ml acetanhydridu při laboratorní teplotě přes noc. Pak se reakční směs nalije za míchání do ledové vody. Vypadlá sraženina se odsaje a vyjme se do ethylacetátu. Organická fáze se promyje zředěnou kyselinou solnou a vodou a vysuší se nad síranem sodným. Získá se 3,4 g produktu, který je dostatečně čistý pro další použití.

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

K roztoku 2,7 g (7,9 mmol) 3-acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-onu ve 40 ml suchého dichlormethanu se přidá 3,8 g (18,4 mmol) 2,6-di-terc-butyl-4-methylpyridinu, směs se ochladí pod ochranným plynem (argon) na teplotu 0 °C a za míchání se přikape 2,64 ml (16 mmol) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Pak se odstraní chladicí lázeň a směs se míchá ještě 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Přidá se ethylacetát, organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. K roztoku surového produktu (6,0 g) v 15 ml dimethylformamidu se přidá při laboratorní teplotě 5,72 ml tributylaminu, 0,11 g (0,15 mmol) bis(acetato)-bis(trifenylfosfin)palladia a 0,61 ml (16 mmol) kyseliny mravenčí a směs se míchá pod argonem 30 minut při teplotě lázně 60 °C. Pak se směs rozloží ledovou vodou, extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se promyje zředěnou kyselinou solnou, vodou, a vysuší nad síranem sodným. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu v heptan-acetonu (gradient do 9:1). Výtěžek 1,71 g (66 %).



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

K roztoku 1,67 g (5,22 mmol) 3-acetyloxy-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10),16-tetraenu ve 30 ml DMSO a 2,4 ml vody se při 0 °C za míchání přidá po částech 1,36 g N-bromsukcinimidu. Po přidání se odstraní chladicí lázeň a směs se míchá ještě 45 minut při laboratorní teplotě. Pak se reakční směs nalije do ledové vody, extrahuje se ethylacetátem a organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový bromhydrin (2,3 g) se rozpustí v suchém tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 5 ml (18,6 mmol) tributylcínhydridu a první dávka AIBN (celkem 200 mg; dávky na špičku špachtle po celou dobu reakce). Reakční směs se míchá 10 hodin při teplotě lázně 80 °C pod argonem, pak se zředí ethylacetátem, organická fáze se promyje zředěnou kyselinou solnou a vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se zmýdelní 2,0 g uhličitanu draselného v 50 ml methanolu a 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny pod argonem a pak se nalije do ledové vody. Po okyselení zředěnou kyselinou solnou se produkt extrahuje do ethylacetátu. Organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě chloroform-terc-butylmethylether (gradient do 95:5). Výtěžek 1,16 g (75 %), t.t. 239 - 240 °C (rozklad); $[\alpha]_D^{20}$ +96,8° (c 0,51; methanol).

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

K roztoku 0,60 g (2,0 mmol) 11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diolu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu se přidá 1,82 g (6,9 mmol) trifenylfosfinu a 0,26 ml kyseliny mravenčí. K tomuto roztoku se pod argonem při laboratorní teplotě přikape za míchání 1,10 ml DEAD. Po 30 minutách se reakční směs rozloží vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se přečistí chromatografií na silikagelu

v soustavě dichlormethan-ethylacetát (gradient do 95:5). Takto získané formiáty se rozpustí v 15 ml dichlormethanu, přidá se 7,5 ml 3%ního methanolického roztoku hydroxidu sodného a směs se nechá stát 2 hodiny pod argonem při laboratorní teplotě. Pak se směs rozloží vodnou kyselinou octovou, extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem sodným. Surový produkt se přečistí krystalizací ze směsi aceton-hexan. Výtěžek 0,45 g (75 %), t.t. 221 - 222 °C (rozklad); $[\alpha]_D^{20} +104,2^\circ$ (c 0,52, methanol).

Analogicky jak je popsáno v příkladech 3 a 4 se připraví následující sloučeniny:

7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, t.t. 239 - 241 °C (aceton-hexan);

7 β -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, t.t. 171 - 173 °C (aceton-hexan);

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

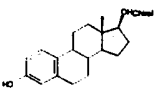
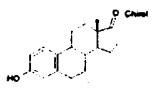
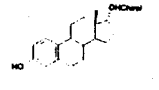
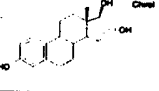
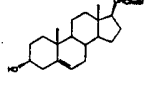
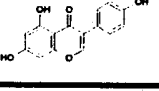
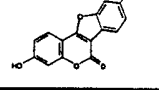
7 α -ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, t.t. 192 - 193 °C (aceton-hexan);

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

7 β -ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol, t.t. 187 - 189 °C (aceton-hexan);

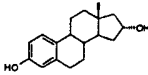
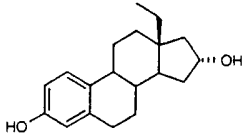
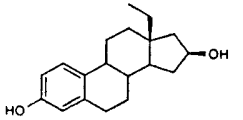
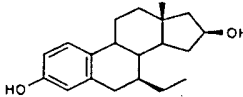
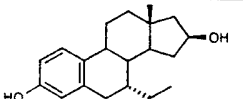
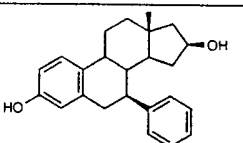
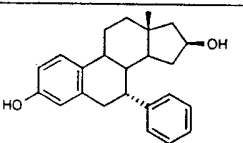
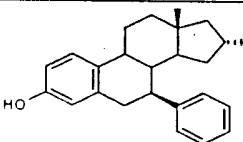
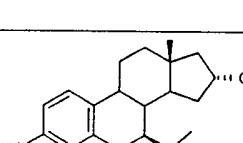
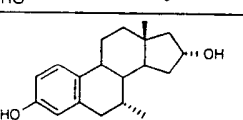
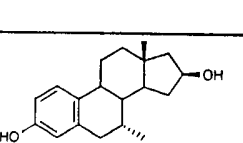
7 β -ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol, t.t. 156 - 157 °C (dichlormethan-hexan).

Tabulka 1

Estrogen	Struktura	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Potkaní děloha ER(RBA)	Potkaní prostata ER(RBA)	Prost.ER/ děl. ER
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

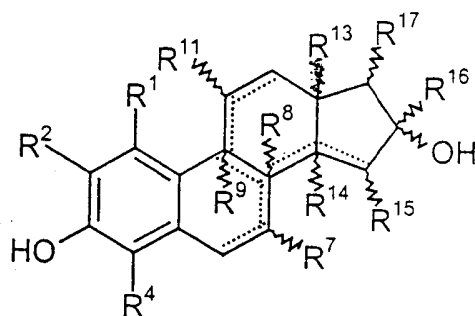
* Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabulka 2

Sloučenina nebo příklad	Struktura	ER (RBA) Potkaní děloha	ER (RBA) Potkaní prostata	50%ní ochrana kostí [$\mu\text{g}/\text{zvíře}$]	50% stimulace dělohy [$\mu\text{g}/\text{zvíře}$]
16 α -Estradiol		9	50	3	30
9		5.3	59		
10		1	13		
7 β -Ethyl-estra- 1,3,5(10)-trien- 3,16 β -diol		0.2	2		
7 α -Ethyl-estra- 1,3,5(10)-trien- 3,16 β -diol		11	143		
7 β -Fenyl- estra-1,3,5(10)- trien-3,16 β -diol		0.7	14		
7 α -Fenyl- estra-1,3,5(10)- trien-3,16 β -diol		2.9	9		
7 β -Fenyl- estra-1,3,5(10)- trien-3,16 α -diol		0.2	1.3		
7 β -Ethyl-estra- 1,3,5(10)-trien- 3,16 α -diol		0.1	2.9		
4		29	200		
3		5.6	83		

P A T E N T O V É N Á R O K Y

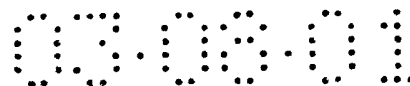
1. 3,16-Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trienové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde substituenty R^1 až R^{17} nezávisle na sobě mají následující význam:

- R^1 je atom halogenu, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo atom vodíku;
- R^2 je atom halogenu, hydroxylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R^4 je atom halogenu, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkylová skupina obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;



R⁸ je atom vodíku v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo kyanskupina v poloze α nebo β ;

R⁹ je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;

R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;

R¹³ je methylová skupina v poloze β , ethylová skupina v poloze β , trifluormethylová skupina v poloze β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze β ;

a buďto

R¹⁴ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo atom vodíku v poloze α nebo β

a

R¹⁵ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující

až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'} (R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), nebo atom vodíku;

nebo

R¹⁴ a R¹⁵ společně tvoří 14 α ,15 α -methylenovou nebo 14 β ,15 β -methylenovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu;

R¹⁶ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová skupina, kyanmethylová skupina, nebo atom vodíku v poloze α nebo β ;

R¹⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;

příčemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou jednu nebo více dvojných vazeb a vlnovky (~~~~) značí, že substituent může být v poloze α nebo β ;

s výjimkou následujících sloučenin:

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,

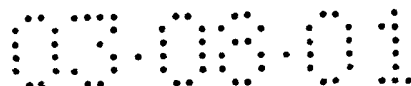
16 α -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol a

16 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde substituenty R^1 až R^{17} nezávisle na sobě mají následující význam:

- R^1 je atom fluoru, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, nebo atom vodíku;
- R^2 je atom fluoru, hydroxylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, nebo atom vodíku;
- R^4 je atom fluoru, methylová skupina, ethylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, nebo atom vodíku;
- R^7 je atom fluoru v poloze α nebo β , methylová, ethylová, propylová nebo isopropylová skupina v poloze α nebo β , popřípadě substituovaný arylový zbytek, trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;
- R^8 je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , nebo ethylová skupina v poloze α nebo β ;
- R^9 je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , atom fluoru v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , methoxylová skupina v poloze α nebo β , nebo fenylová nebo 3-methylthien-2-yllová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;
- R^{13} je methylová skupina v poloze α nebo β , nebo ethylová skupina v poloze α nebo β ;

a buďto



R¹⁴ je atom vodíku v poloze α nebo β , nebo methylová skupina v poloze α nebo β

a

R¹⁵ je atom fluoru v poloze α nebo β , nebo methylová skupina v poloze α nebo β , nebo atom vodíku;

nebo

R¹⁴ a R¹⁵ společně tvoří 14 α ,15 α -methylenovou nebo 14 β ,15 β -methylenovou skupinu;

R¹⁶ je methylová skupina, ethylová skupina, ethinylová skupina, propinylová skupina, nebo trifluormethylová skupina;

R¹⁷ je atom fluoru v poloze α nebo β , methylová skupina, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;

příčemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou další dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 9 a 11.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; přičemž

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ a R¹⁷ jsou atomy vodíku.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze



α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^{15} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina); přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; a

R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze



α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

7. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek; a

R^{15} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina); přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

8. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze

α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek;

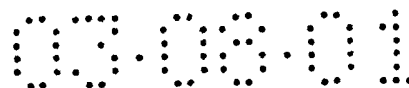
R^{15} je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), přičemž

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16}$ a R^{17} jsou atomy vodíku.

9. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek;

R^{11} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo

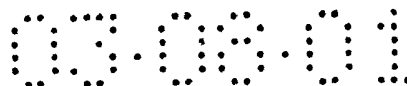


alkylthioskupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek;

R¹⁵ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'} (R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), přičemž

R¹, R², R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁴, R¹⁶ a R¹⁷ jsou atomy vodíku.

10. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přerušované čáry značí jednu nebo více konjugovaných dvojných vazeb.
11. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 6 a 7.
12. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 7 a 8.
13. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 8 a 9.
14. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 9 a 11.
15. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 8 a 14.



16. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 11 a 12.
17. Sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy 14 a 15.
18. Sloučeniny podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojně vazby mezi uhlíkovými atomy 6 a 7 i mezi uhlíkovými atomy 8 a 9.
19. Sloučeniny podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojně vazby mezi uhlíkovými atomy 8 a 9 i mezi uhlíkovými atomy 14 a 15.
20. Sloučeniny podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojně vazby mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, mezi uhlíkovými atomy 8 a 9, a mezi uhlíkovými atomy 11 a 12.
21. Sloučeniny podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojně vazby mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, mezi uhlíkovými atomy 8 a 9, a mezi uhlíkovými atomy 14 a 15.
22. Sloučeniny podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že mají dvojně vazby mezi uhlíkovými atomy 6 a 7, mezi uhlíkovými atomy 8 a 9, mezi uhlíkovými atomy 11 a 12, a mezi uhlíkovými atomy 14 a 15.
23. Sloučeniny podle nároků 1 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jedna nebo obě hydroxylové skupiny na uhlíkových atomech 3 a 16 jsou esterifikovány alifatickou nebo

aromatickou karboxylovou kyselinou nebo α - nebo β -aminokyselinou.

24. Sloučeniny podle nároku 1, a to:

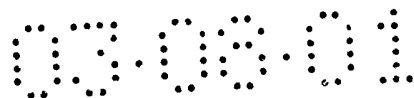
14 α ,15 α -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
14 β ,15 β -methylen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
14 β ,15 β -methylen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,

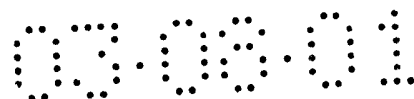
7 α -ethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -i-propyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -i-propenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -thiomethyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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,

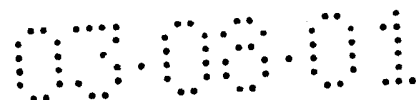
7 β -propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 β -i-propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 β -i-propenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 β -fenyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 β -methoxy-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 β -thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 β -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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 -fenyl-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 -kyanmethyl-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,



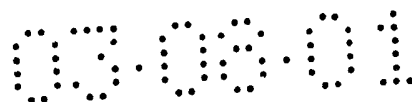
15 α -thiomethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -methyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -ethyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -propyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -allyl-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
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 -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-
-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,



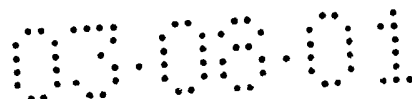
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 α -diol,
7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 α -diol,
11 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol,
17 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 α -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-
-tetraen-3,16 α -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-
-pentaen-3,16 α -diol,
14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
14 β ,15 β -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-
-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16 β -diol,
7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16 β -diol,
11 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-8 α -estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16 α -triol,
17 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
18a-homo-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16 β -diol,



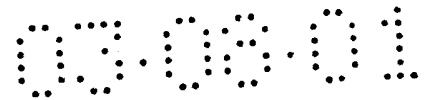
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10),8(9)-
-tetraen-3,16 β -diol,
18a-homo-14 α ,15 α -methylen-7-fenyl-estra-1,3,5(10),6,8-
-pentaen-3,16 β -diol,
15 α -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 α -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol
15 β -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
15 β -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,



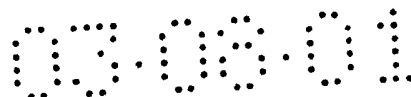
15 β -methyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -ethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -allyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -i-propyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -i-propenyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -methoxy-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 β -thiomethyl-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
15 α -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-
-trien-3,16 α -diol,
15 α -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
15 α -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 α -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 α -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,



- 15 α -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
- 15 α -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
- 15 α -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
- 15 α -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
- 15 α -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
- 15 β -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-
-trien-3,16 α -diol,
- 15 β -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 α -diol,
- 15 β -methyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
- 15 β -ethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,



15 β -propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 β -allyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 β -i-propyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 β -i-propenyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 β -methoxy-11 β -fluor-7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-
-3,16 β -diol,
15 β -thiomethyl-11 β -fluor-7 α -fenyl-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,

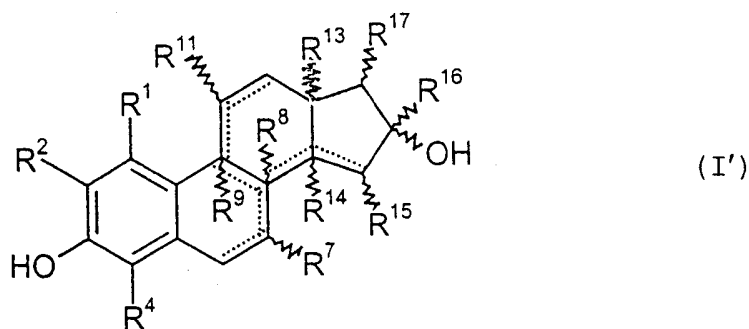


11 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -ethinylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
11 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
11 β -ethinyl-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
9 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -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 β -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.

25. Sloučeniny podle nároku 1, a to:

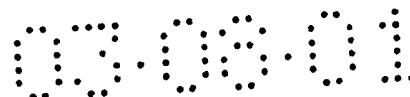
7 α -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
 7 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol,
 7 α -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
 7 β -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 β -diol,
 7 β -fenyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 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. Použití 3,16-dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienových derivátů
 obecného vzorce I'

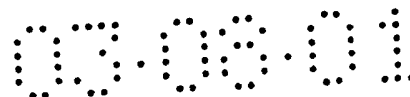


kde substituenty R¹ až R¹⁷ nezávisle na sobě mají následující význam:

- R¹ je atom halogenu, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo atom vodíku;
- R² je atom halogenu, hydroxylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;



- R⁴ je atom halogenu, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkylová skupina, obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;
- R⁸ je atom vodíku v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo kyanskupina v poloze α nebo β ;
- R⁹ je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;
- R¹¹ je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthiolová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;



R¹³ je methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;

a buďto

R¹⁴ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo atom vodíku v poloze α nebo β

a

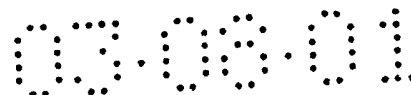
R¹⁵ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami =NR^{15'} (R^{15'} = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), nebo atom vodíku;

nebo

R¹⁴ a R¹⁵ společně tvoří 14 α ,15 α -methylenovou nebo 14 β ,15 β -methylenovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu;

R¹⁶ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová skupina, kyanmethylová skupina, nebo atom vodíku v poloze α nebo β ;

R¹⁷ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;



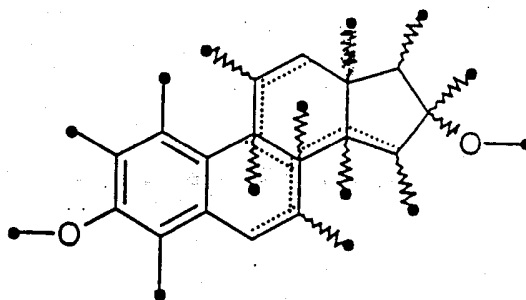
příčemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou jednu nebo více dvojných vazeb a vlnovky (~~~) značí, že substituent může být v poloze α nebo β ;

pro přípravu léčebného prostředku k terapii onemocnění a stavů, způsobených deficitem estrogenů, u mužů i u žen.

27. Použití podle nároku 26 k terapii perimenopauzálních a postmenopauzálních potíží.
28. Použití podle nároku 26 k terapii periandropauzálních a postandropauzálních potíží.
29. Použití podle nároku 27 k profylaxi a terapii návalů horka, poruch spánku, dráždivosti, kolísání nálady, inkontinence, vaginální atrofie a psychických potíží, způsobených hormonálním deficitem.
30. Použití podle nároku 29 k profylaxi a terapii onemocnění urogenitálního traktu.
31. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii žaludečních a střevních onemocnění.
32. Použití podle nároku 31 k profylaxi a terapii vředů a hemorhagických diathesí v zažívacím traktu.
33. Použití podle nároku 32 k profylaxi a terapii neoplazií.
34. Použití podle nároku 26 k *in vitro* terapii mužské neplodnosti.

35. Použití podle nároku 26 k *in vivo* terapii mužské neplodnosti.
36. Použití podle nároku 26 k *in vitro* terapii ženské neplodnosti.
37. Použití podle nároku 26 k *in vivo* terapii ženské neplodnosti.
38. Použití podle nároku 26 k substituční hormonální terapii (HRT).
39. Použití podle nároku 26 k terapii potíží, způsobených hormonálním deficitem při chirurgicky, medikamentózně nebo jinak způsobené disfunkci ovarií.
40. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii úbytku kostní hmoty, způsobenému hormonálním deficitem.
41. Použití podle nároku 40 k profylaxi a terapii osteoporózy.
42. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii kardiovaskulárních onemocnění.
43. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii cévních onemocnění.

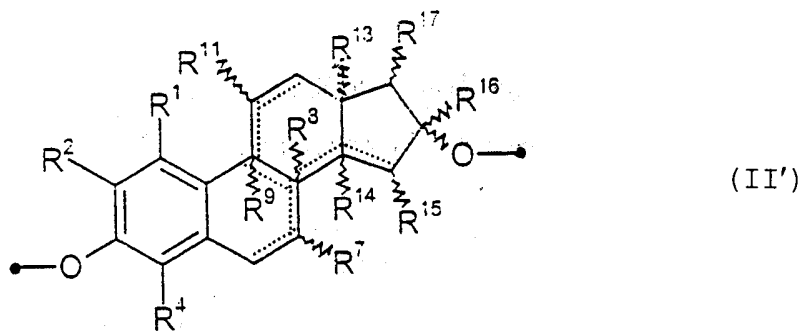
44. Použití podle nároku 43 k profylaxi a terapii aterosklerózy.
45. Použití podle nároku 43 k profylaxi a terapii neointimálních hyperplazií.
46. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii neurodegenerativních onemocnění, způsobených hormonálním deficitem.
47. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii Alzheimerovy nemoci a hormonálním deficitem způsobených poruch paměti a schopnosti učit se.
48. Použití podle nároku 26 k terapii zánětlivých onemocnění a nemocí imunitního systému.
49. Použití podle nároku 26 k profylaxi a terapii benigní hyperplazie prostaty (BPH).
50. Použití dílčí struktury vzorce II



(II)

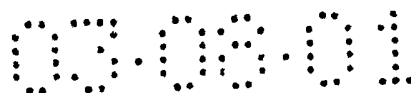
jako části celkové struktury sloučenin, které vykazují disociaci ve prospěch estrogenního působení na kosti ve srovnání s účinkem na dělohu.

51. Použití dílčí struktury obecného vzorce II' podle nároku 50



kde substituenty R^1 až R^{17} nezávisle na sobě mají následující význam:

- R^1 je atom halogenu, hydroxylová skupina, methylová skupina, trifluormethylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina nebo atom vodíku;
- R^2 je atom halogenu, hydroxylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R^4 je atom halogenu, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkylová skupina, obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina, pentafluorethylová skupina, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, nebo atom vodíku;
- R^7 je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxylová skupina, obsahující až 6 atomů



uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;

R^{8'} je atom vodíku v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo kyanskupina v poloze α nebo β ;

R^{9'} je atom vodíku v poloze α nebo β , methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;

R^{11'} je nitrooxyskupina v poloze α nebo β , hydroxylová skupina v poloze α nebo β , merkaptoskupina v poloze α nebo β , atom halogenu v poloze α nebo β , chlormethylová skupina v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená alkoxy- nebo alkylthiolová skupina, obsahující až 6 atomů uhlíku, popřípadě substituovaný arylový nebo heteroarylový zbytek, nebo atom vodíku;

R^{13'} je methylová skupina v poloze α nebo β , ethylová skupina v poloze α nebo β , trifluormethylová skupina v poloze α nebo β , nebo pentafluorethylová skupina v poloze α nebo β ;

a buďto

R^{14'} je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, nebo atom vodíku v poloze α nebo β

a



$R^{15'}$ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, která může být přerušena jedním nebo více atomy kyslíku nebo síry, jednou nebo více sulfoxidovými nebo sulfonovými skupinami nebo iminoskupinami $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = atom vodíku, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina), nebo atom vodíku;

nebo

$R^{14'}$ a $R^{15'}$ společně tvoří $14\alpha, 15\alpha$ -methylenovou nebo $14\beta, 15\beta$ -methylenovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma atomy halogenu;

$R^{16'}$ je přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, trifluormethylová skupina nebo pentafluorethylová skupina, kyanmethylová skupina, nebo atom vodíku v poloze α nebo β ;

$R^{17'}$ je atom halogenu v poloze α nebo β , přímá nebo rozvětvená, nasycená nebo nenasycená, popřípadě částečně nebo úplně fluorovaná alkylová skupina v poloze α nebo β , obsahující až 10 atomů uhlíku, atom vodíku, nebo hydroxylová skupina;

příčemž přerušované čáry (.....) v kruzích B, C a D značí případnou jednu nebo více dvojných vazeb a vlnovky (~~~) značí, že substituent může být v poloze α nebo β .

52. Farmaceutické kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují přinejmenším jednu sloučeninu podle jednoho z nároků 1 až 25 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.