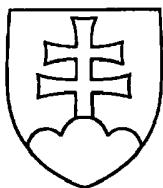


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 9. 2. 2000  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19906159.9  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 9. 2. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: Vestník ÚPV SR č.: 1/2002  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP00/01073  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/47603

(11), (21) Číslo dokumentu:

**1130-2001**

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

**C07J 9/00**  
**C07J 1/00**  
**A61K 31/565**  
**A61K 31/575**

(71) Prihlasovateľ: Schering Aktiengesellschaft, Berlin, DE;

(72) Pôvodca: Künzer Hermann, Berlin, DE;  
Knauthe Rudolf, Berlin, DE;  
Lessl Monika, Berlin, DE;  
Fritze-meier 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) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK,;

(54) Názov: Deriváty 16-hydroxyestratriénov ako selektívne účinné estrogény

(57) Anotácia:

Opísané sú farmaceuticky účinné zlúčeniny, ktoré *in vitro* majú vyššiu afinitu k preparátom estrogénových receptorov potkanej prostaty než k preparátom estrogénových receptorov potkanej maternice a/alebo majú výrazný účinok, pokiaľ ide o stimuláciu exprese 5HT<sub>2a</sub>-receptora 5HT<sub>2a</sub>-transportéra. Ďalej je opísaná príprava týchto zlúčenín, ich terapeutické použitie a farmaceutické liečebné prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny. Ide o 16 $\alpha$ - a 16 $\beta$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-triény, ktoré môžu mať na steroidnom skelete ďalšie substituenty a môžu obsahovať jednu alebo viacero ďalších dvojitéch väzieb v kruhoch B, C a/alebo D.

SK 1130-2001 A3

Deriváty 16-hydroxyestradiénu<sup>ku</sup> ako selektívne účinné estrogény

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových farmaceuticky účinných zlúčenín, ktoré sa *in vitro* vyznačujú vyššou afinitou k preparátom estrogénových receptorov potkanej prostaty než k preparátom estrogénových receptorov potkanej maternice a *in vivo* sa vyznačujú výhodným preferenčným pôsobením na kosti než na maternicu a/alebo sa vyznačujú výrazným efektom, pokiaľ ide o stimuláciu expresie 5HT2a-receptora a 5HT2a-transportéra, prípravy týchto zlúčenín, ich terapeutického použitia a farmaceutických liečebných prípravkov, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.

Pri týchto zlúčeninách ide o nové steroidné estrogény s tkanivovou selektivitou.

### Doterajší stav techniky

Existujúca estrogénová terapia pri liečbe ťažkostí spôsobených hormonálnym deficitom a protektívny účinok estrogénov na kosti, mozog, cievnu sústavu a iné orgány

Pozitívny vplyv estrogénov pri liečbe symptómov hormonálnej nedostatočnosti, ako sú návaly horúčavy, atrofia estrogénových cieľových orgánov a inkontinencia, práve tak ako úspešné použitie estrogénovej terapie na zabránenie straty kostnej hmoty u peri- a postmenopauzálnych žien, sú dobre doložené a sú všeobecne prijaté (Grady a spol., Ann. Intern. Med. 117, 1016-1037 (1992)). Práve tak dobre je dokumentovaný fakt, že estrogénová substitučná terapia u postmenopauzálnych žien alebo u žien s inak spôsobenou ovariálnou dysfunkciou znižuje riziko obehových ochorení v porovnaní s estrogénmi neliečenými ženami (Grady a spol., 1992).

Nové výskumy okrem toho dokladajú protektívny účinok estrogénov proti neurodegeneratívnym ochoreniam, ako je napríklad Al-

zheimerova choroba (Henderson, Neurology 48 (Suppl. 7), 27-35 (1997); Birge, Neurology 48 (Suppl. 7), 36-41 (1997)), ochranný účinok na mozgové funkcie, ako je pamäť a schopnosť učiť sa (Mc Ewen a spol., Neurology 48 (Suppl. 7), 8-15 (1997); Sherwin, Neurology 48 (Suppl. 7), 21-26 (1997)), práve tak ako účinok proti náladovosti spôsobenej hormonálnym deficitom (Halbreich, Neurology 48 (Suppl. 7), 16-20 (1997)).

Preukázalo sa aj to, že substitučná estrogénová terapia je účinná aj pri obmedzení výskytu rakoviny hrubého čreva a konečníka (Calle E. F. a spol., J. Natl. Cancer Inst. 87, 517-523 (1995)).

Pri bežnej estrogénovej alebo hormonálnej substitučnej terapii („Hormone Replacement Therapy“; HRT) sa používajú prírodné estrogény, ako je estradiol a konjugované estrogény z konského moču, buď samotné alebo v kombinácii s gestagénom. Miesto prírodných estrogénov sa môžu použiť aj deriváty získané esterifikáciou, ako napr. 17 $\beta$ -estradiolvalerát.

Kvôli stimulačnému efektu použitých estrogénov na endometrium, ktorý môže zvýšiť riziko rakoviny endometria (Harlap S., Am. J. Obstet. Gynecol. 166, 1986-1992 (1992)), sa pri hormonálnej substitučnej terapii používajú výhodne kombinované preparáty. Gestagénová zložka v kombinácii estrogén/gestagén zabraňuje hypertrofii endometria, kombinácie obsahujúce gestagén sú však spojené s nežiaducim občasným krvácaním.

Novšou alternatívou k preparátom obsahujúcim kombináciu estrogén/gestagén sú selektívne estrogény. Doteraz sa pod názvom selektívne estrogény rozumejú také zlúčeniny, ktoré pôsobia estrogénne na mozog, kosti a obehový cievny systém vďaka svojmu parciálnemu antiuterotrofnému (t. j. antiestrogénnemu účinku), ale nepôsobia proliferatívne na endometrium.

Skupinou zlúčenín, ktoré čiastočne spĺňajú požadovaný profil selektívneho estrogénu, sú takzvané selektívne modulátory estrogénových receptorov („Selective Estrogen Receptor Modulators“; SERM) (R. F. Kaufmann, H. U. Bryant, DNAP 8(9), 531-539

(1995)). Ide o parciálne agonisty estrogénnych receptorov subtypu ER $\alpha$ . Tento typ zlúčenín je však neúčinný pri terapii akútnych postmenopauzálnych ťažkostí, ako sú napríklad návaly horúčavy. Ako príklad selektívneho estrogénu indikovaného pri osteoporóze sa môže uviesť Raloxifen.

#### Estrogénový receptor $\beta$ (ER $\beta$ )

Nedávno bol objavený estrogénový receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ) ako druhý subtyp estrogénového receptora (Kuiper a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 5925-5930 (1996); Mosselman, Dijkema, FEBS Letters 392, 49-53 (1996); Tremblay a spol., Molecular Endocrinology 11, 353-365 (1997)). Rozloženie expresie receptorov ER $\beta$  je iné než u receptora ER $\alpha$  (Kuiper a spol., Endocrinology 138, 863-870 (1996)). Receptor ER $\beta$  prevažuje v potkanej prostate, zatiaľ čo v potkanej maternici prevažuje ER $\alpha$  nad ER $\beta$ . V mozgu sa identifikovali oblasti, v ktorých je exprimovaný vždy len jeden z ER subtypov (Shugrue a spol., Steroids 61, 678-681 (1996); Li a spol., Neuroendocrinology 66, 63-67 (1997)). Receptor ER $\beta$  je okrem iného exprimovaný v oblastiach, ktorým sa pripísali kognitívne pochody a „nálada“ (Shugrue a spol., J. Comparative Neurology 388, 507-525 (1997)).

Molekulárnym cieľom pre ER $\beta$  v týchto oblastiach mozgu by mohli byť 5HT<sub>2a</sub>-receptor a serotoníntransportér (G. Fink a B. E. H. Sumner, Nature 383, 306 (1996); B. E. H. Sumner a spol., Molecular Brain Research (1999), v tlači). Neurotransmitter serotón (5-hydroxytryptamín) sa podieľa na regulácii mnohých pochodov, ktoré môžu byť pri menopauze negatívne ovplyvnené. Vplyv menopauzy na náladu a poznávacie pochody sa dáva do súvislosti obzvlášť so serotonergickým systémom. Preukázaná účinnosť estrogénovej substitučnej terapie pri liečbe ťažkostí spôsobených deficitom estrogénov môže byť spôsobená moduláciou expresie serotonínových receptorov a transportérov.

Ďalšie systémy s porovnateľne vysokou expresiou ER $\beta$  zahŕňajú kosti (Onoe Y. a spol., Endocrinology 138, 4509-4512 (1997)),



cievny systém (Register T. C., Adams M. R., J. Steroid. Molec. Biol. 64, 187-191 (1998)), urogenitálny trakt (Kuiper G. J. M. a spol., Endocrinology 138, 863-870 (1997)), gastrointestinálny trakt (Campbell-Thompson, BBRC 240, 478-483 (1997)), práve tak ako semenníky (Mosselman S. a spol., FEBS Lett. 392, 49-53 (1996)) vrátane spermatidov (Shugrue a spol., Steroids 63, 498-504 (1998)). Rozdelenie tkanív naznačuje, že estrogény regulujú funkciu orgánov cez ER $\beta$ . Fakt, že ER $\beta$  z tohto hľadiska účinkuje, je zrejmý aj zo štúdií na ER $\alpha$ -(ERKO)- respektíve ER $\beta$ -( $\beta$ ERKO)-knockout-myšiach: ovariektómia spôsobuje úbytok kostnej hmoty u ERKO-myši, ktorý sa môže estrogénovou substituálnou terapiou potlačiť (Kimbrow a spol., Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting, New Orleans 1998). Práve tak zabraňuje estradiol v cievach u ERKO-myšičiek proliferácii cievnych buniek a buniek hladkého svalstva (Iafrati M. D. a spol., Nature Medicine 3, 545-548 (1997)). Toto protektívne pôsobenie estradiolu sa pravdepodobne u ERKO-myši odohráva cez receptor ER $\beta$ .

Štúdie na  $\beta$ ERKO-myšiach poukazujú na funkciu ER $\beta$  v prostate a močovom mechúre: u starších myšičiek samcov sa vyskytujú symptómy hyperplazie prostaty a močového mechúra (Krege J. H. a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 15677-15682 (1998)). Okrem toho samice (Lubahn D. B. a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 11162-11166 (1993)) a samce ERKO-myši (Hess R. A. A spol., Nature 390, 509-512 (1997)), práve tak ako samice  $\beta$ ERKO-myši (Krege J. H., 1998) sa vyznačujú poruchou fertility. Tým je doložená dôležitá úloha estrogénov, pokiaľ ide o udržanie funkcie semenníkov, vaječníkov i fertility.

Westerlind a spol. (1998) opisujú u potkaních samíc diferenciálny vplyv 16 $\alpha$ -hydroxyestrónu na kosti na jednej strane a na reprodukčné orgány na strane druhej (Westerlind a spol., J. Bone and Mineral Res. 13, 1023-1031 (1998)).

Podľa vlastných výskumov sa 16 $\alpha$ -hydroxyestrón viaže trikrát lepšie na ľudský estrogénový receptor ER $\beta$  než na ľudský estrogé-

nový receptor ER $\alpha$ . Hodnota väzbovej aktivity receptora (RBA) tejto zlúčeniny k estrogénovému receptoru potkanej prostaty je päťkrát lepšia než hodnota RBA k estrogénovému receptoru potkanej maternice. Westerlindom opísaná disociácia účinku pre túto zlúčeninu je podľa vlastných poznatkov spôsobená jej preferenciou pre ER $\beta$  v porovnaní s ER $\alpha$ .

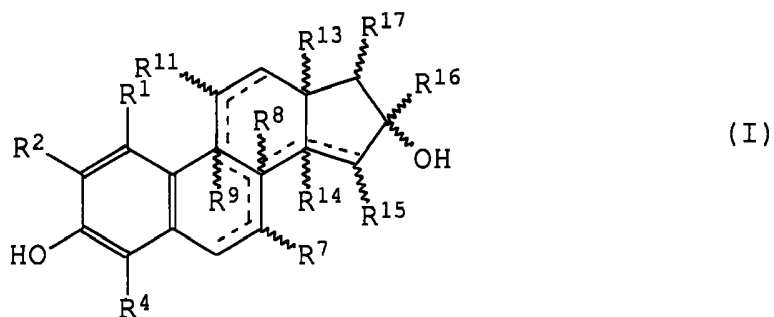
Selektívny účinok estrogénov na určité cieľové orgány by sa mohol dosiahnuť na základe rozdielneho rozloženia oboch subtypov ER v rôznych tkanivách alebo orgánoch použitím ligandov špecifickým voči týmto subtypom. Zlúčeniny s väčšou preferenciou pre ER $\beta$  než pre ER $\alpha$  v *in vitro* teste väzby na receptor opísal Kuiper a spol. (Kuiper a spol., *Endocrinology* 138, 863-870 (1996)). Selektívny účinok ligandov špecifických pre subtypy estrogénového receptora na estrogénsenzitívne parametre *in vivo* sa doteraz neopísal.

Cieľom predloženého vynálezu je preto pripraviť také zlúčeniny, ktoré sa vyznačujú *in vitro* disociáciou väzby na preparáty estrogénových receptorov z potkanej prostaty a potkanej maternice, a ktoré sa vyznačujú *in vivo* disociáciou účinku v prospech kostí v porovnaní s účinkom na maternicu. Takéto zlúčeniny majú mať vyššiu *in vitro* afinitu voči preparátom estrogénových receptorov potkanej prostaty než voči preparátom estrogénových receptorov potkanej maternice a *in vivo* sa majú prednostne vyznačovať ochranným účinkom proti hormonálnym deficitom spôsobenému úbytku kostnej hmoty v porovnaní so stimulačným účinkom na maternicu, a/alebo sa majú vyznačovať výrazným účinkom, pokiaľ ide o stimuláciu expresie 5HT2a-receptora a 5HT2a-transportéra.

Ďalej má potom predložený vynález poskytnúť informácie o vzťahu štruktúra-aktívita umožňujúce prístup k zlúčeninám, ktoré majú uvedený farmakologický profil, teda lepší estrogénny účinok na kosti než na maternicu.

Podstata vynálezu

Uvedenú úlohu rieši predložený vynález. Týka sa prípravy 16 $\alpha$ - a 16 $\beta$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-triénov všeobecného vzorca I



kde substituenty R<sup>1</sup> až R<sup>17</sup> nezávisle od seba majú nasledovný význam:

R<sup>1</sup> je atóm halogénu, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>2</sup> je atóm halogénu, hydroxylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;

R<sup>4</sup> je atóm halogénu, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;

R<sup>7</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

R<sup>8</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne

fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo kyanoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>9</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

R<sup>13</sup> je metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a buď

R<sup>14</sup> je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo

viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami =NR<sup>15'</sup> (R<sup>15'</sup> je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina), alebo atóm vodíka;

alebo

R<sup>14</sup> a R<sup>15</sup> spoločne tvoria 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénovú alebo 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu;

R<sup>16</sup> je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina alebo pentafluóretylová skupina, kyanometylová skupina, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>17</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (----) v kruhoch B, C a D značia prípadnú jednu alebo viacero dvojitých väzieb a vlnovky (~~~~) značia, že substituent môže byť v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

na prípravu liečebného prostriedku na terapiu alebo profylaxiu ochorení alebo stavov spôsobených deficitom estrogénov.

Podľa jedného variantu vynálezu sú preferované zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde substituenty R<sup>1</sup> až R<sup>17</sup> nezávisle od seba majú nasledovný význam:

R<sup>1</sup> je atóm fluóru, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>2</sup> je atóm fluóru, hydroxylová skupina, metoxylová skupina,

etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>4</sup> je atóm fluóru, metylová skupina, etylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>7</sup> je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo izopropylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

R<sup>8</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>9</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlór-metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metoxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , fenyllová skupina alebo 3-metyltien-2-yllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

R<sup>13</sup> je metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  alebo etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a buď

R<sup>14</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

R<sup>15</sup> je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polo-

he  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

alebo

$R^{14}$  a  $R^{15}$  spoločne tvoria  $14\alpha,15\alpha$ -metylénovú alebo  $14\beta,15\beta$ -metylénovú skupinu;

$R^{16}$  je metylová skupina, etylová skupina, etinylová skupina, propinylová skupina, alebo trifluórmetylová skupina;

$R^{17}$  je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (---) v kruhoch B, C a D značia prípadnú ďalšiu dvojité väzbu medzi atómami uhlíka 9 a 11.

Okrem uvedeného použitia zlúčenín všeobecného vzorca I sa predložený vynález týka aj zlúčenín všeobecného vzorca I' ako takých. Sú to zlúčeniny všeobecného vzorca I s výnimkou nasledovných zlúčenín: estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol, estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol, estra-1,3,5(10),7-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol, estra-1,3,5(10),7-tetraén-3,16 $\beta$ -diol, 16 $\alpha$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol a 16 $\beta$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol. Uvedené zlúčeniny sú už známe, ale ich selektívny estrogénny účinok a ich použitie v zmysle predloženého vynálezu nie sú opísané.

16 $\alpha$ -Hydroxy-17-metylénestrogény sa opísali ako protizápalo-vo účinné zlúčeniny, ktoré sú vhodné na terapiu imunologických ochorení, obzvlášť autoimunitných ochorení (WO 97/08188).

Diferencovaný účinok 16 $\alpha$ -hydroxyestrónu opísal už Westerland a spol. (1998), neopísal sa však diferencovaný účinok na mozgovú funkciu a cievny systém na jednej strane a na maternicu na strane druhej.

3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestratrién už opísal Stack a Gorski (1985) ako „krátkodobo pôsobiaci estrogén“, ale o jeho použití ako se-

lektívny estrogén nie je doteraz nič známe.

3,16-Dihydroxyestratriény, ktoré sú navyše v polohe 16 substituované etinylovou skupinou, sa opisujú v patentovom spise RF 5099. 16 $\beta$ -Etinylyzlúčenina sa môže použiť ako činidlo znižujúce hladinu cholesterolu.

V zlúčeninách všeobecného vzorca I a I', práve tak ako v ďalej uvedených čiastkových štruktúrach všeobecného vzorca II a II', môže ako atóm halogénu vystupovať atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, pričom preferovaný je vždy atóm fluóru.

Alkoxylové skupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca I a I', práve tak ako v ďalej uvedených čiastkových štruktúrach všeobecného vzorca II a II', môžu obsahovať 1 až 6 atómov uhlíka, pričom preferovaná je metoxylová skupina, etoxylová skupina, propoxylová skupina, izopropoxylová skupina alebo terc-butoxylová skupina.

Príkladom alkytioskupín môže byť napríklad metylytioskupina, etylytioskupina a trifluórmetylytioskupina.

Arylovým zvyškom sa v zmysle predloženého vynálezu rozumie fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, pričom preferovaná je fenylová skupina.

Ak sa výslovne neuvádza inak, zahŕňa arylový zvyšok aj heteroarylový zvyšok. Príkladom heteroarylového zvyšku je 2-, 3- alebo 4-pyridylová skupina, 2- alebo 3-furylová skupina, 2- alebo 3-tienylová skupina, 2- alebo 3-pyrolylová skupina, 2-, 4- alebo 5-imidazolylová skupina, pyrazinylová skupina, 2-, 4- alebo 5-pyrimidinylová skupina, alebo 3- alebo 4-pyridazinylová skupina.

Substituentom na arylovom alebo heteroarylovom zvyšku môže byť napríklad metylová skupina, etylová skupina, trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina, trifluórmetylytioskupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, nitroskupina, kyanoskupina,

na, atóm halogénu (atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu), hydroxylová skupina, aminoskupina, mono-(C<sub>1-8</sub>-alkyl)aminoskupina alebo di(C<sub>1-8</sub>-alkyl)aminoskupina, v ktorej sú obe alkylové skupiny rovnaké alebo rôzne, alebo di(aralkyl)aminoskupina, v ktorej sú obe alkylové skupiny rovnaké alebo rôzne.

Príkladmi priamych alebo rozvetvených alkylových skupín obsahujúcich 1 až 10 atómov uhlíka sú napríklad metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, butylová skupina, izobutylová skupina, terc-butylová skupina, pentylová skupina, izopentylová skupina, neopentylová skupina, heptylová skupina, hexylová skupina alebo decylová skupina, pričom preferovaná je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina a izopropylová skupina.

Alkylové skupiny môžu byť čiastočne alebo úplne fluorované alebo substituované 1 až 5 atómami halogénu, hydroxylovými skupinami alebo C<sub>1-4</sub>-alkoxylovými skupinami.

Perfluorovanými alkylovými skupinami sú napríklad trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina a nonafluórbutylová skupina. Príkladmi čiastočne fluórovaných alkylových skupín sú napríklad 2,2,2-trifluóretylová skupina, 5,5,5,4,4-pentafluór-pentylová skupina, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-nonafluórhexylová skupina, atď.

14,15-Metylénovou skupinou substituovanou atómom halogénu môže byť napríklad monochlórmetylénová skupina, monofluórmetylénová skupina alebo difluórmetylénová skupina.

Ďalšie varianty predloženého vynálezu sa týkajú jednej alebo viacerých konjugovaných dvojitéch väzieb v kruhoch B, C a D estradiénového skeletu. Sú to napríklad nasledovné možnosti:

Dvojitá väzba medzi atómami uhlíka 6 a 7, alebo medzi atómami uhlíka 7 a 8, alebo medzi atómami uhlíka 8 a 9, alebo medzi atómami uhlíka 9 a 11, alebo medzi atómami uhlíka 8 a 14, alebo medzi atómami uhlíka 14 a 15, alebo dvojité väzby medzi atómami

uhlíka 6 a 7 a medzi 8 a 9, medzi atómami uhlíka 8 a 9 a medzi 14 a 15, alebo medzi atómami uhlíka 6 a 7, 8 a 9 a 11 a 12, alebo medzi atómami uhlíka 6 a 7, 8 a 9 a 14 a 15.

Jedna alebo obe hydroxylové skupiny na atónoch uhlíka 3 a 16 môžu byť esterifikované alifatickou, nasýtenou alebo nenasýtenou C<sub>1-14</sub>-monokarboxylovou alebo C<sub>1-14</sub>-polykarboxylovou kyselinou s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alebo  $\alpha$ - alebo  $\beta$ -aminokyselinou.

Ako takéto karboxylové kyseliny prichádzajú do úvahy napríklad nasledovné:

Monokarboxylové kyseliny: kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina maslová, kyselina izomaslová, kyselina valérová, kyselina izovalérová, kyselina pivalová, kyselina laurová, kyselina myrystová, kyselina akrylová, kyselina propiolová, kyselina metakrylová, kyselina krotónová, kyselina izokrotónová, kyselina olejová, kyselina elaidínová.

Dikarboxylové kyseliny: kyselina šťavelová, kyselina malónová, kyselina jantárová, kyselina glutárová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina korková, kyselina azelaínová, kyselina sebaková, kyselina maleínová, kyselina fumarová, kyselina mukónová, kyselina citrakónová, kyselina mezakónová.

Aromatické karboxylové kyseliny: kyselina benzoová, kyselina ftalová, kyselina izoftalová, kyselina tereftalová, kyselina naftoová, kyselina o-, m- a p-toluylová, kyselina hydratropová, kyselina atropová, kyselina škoricová, kyselina nikotínová, kyselina izonikotínová.

Ako aminokyseliny prichádzajú do úvahy odborníkovi dostatočne známe príklady tejto skupiny zlúčenín, napríklad alanín,  $\beta$ -alanín, arginín, cysteín, cystín, glycín, histidín, leucín, izoleucín, fenylalanín, prolín, atď.

16-Hydroxylová skupina v zlúčeninách podľa vynálezu a v ďalej uvedených čiastkových štruktúrach môže byť v polohe  $\alpha$  alebo

$\beta$ .

Iný variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I' ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', kde

R<sup>7</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; pričom

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> a R<sup>17</sup> sú atómy vodíka.

Iný variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I', ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', kde

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetyllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; pričom

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> a R<sup>17</sup> sú atómy vodíka.

Ďalší variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I', ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', kde

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetve-

ná, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina); pričom

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

Ďalší variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I', ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', kde

$R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; pričom

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

Ďalší variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I', ako aj čiastkových štruktúr všeobecného

vzorca II', kde

R<sup>7</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami =NR<sup>15'</sup> (R<sup>15'</sup> je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina); pričom

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup> a R<sup>17</sup> sú atómy vodíka.

Ďalší variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I', ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', kde

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami =NR<sup>15'</sup> (R<sup>15</sup> je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina); pričom

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup> a R<sup>17</sup> sú atómy vodíka.

Iný variant predloženého vynálezu sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a I', ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', kde

R<sup>7</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok;

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo

úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina); pričom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

V uvedených variantoch zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu, ako aj čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II', sú preferované nasledovné významy:

$R^7$  je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo izopropylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlór-metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metoxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , fenyllová skupina alebo 3-metyltien-2-yllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka; a

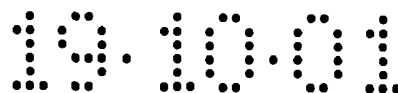
$R^{15}$  je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka.

Preferované sú nasledovné zlúčeniny podľa vynálezu:

14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,

estra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
estra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
17 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
estra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
estra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
estra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
17 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\beta$ -diol,

7 $\alpha$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -kyanometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -kyanometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -kyanometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,



7 $\beta$ -kyanometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

15 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -trifluórmetyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -pentafluóretyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\mu$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

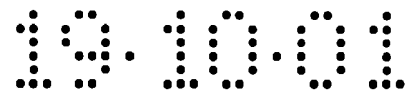
7 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestrea-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -allyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenyl-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
 17 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
 -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-  
 -3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-  
 -3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenyl-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\beta$ -triol,  
17 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
-diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-  
-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-  
-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,

15 $\beta$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
-diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
-diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
-diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
-diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
-diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
-diol,  
15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
-diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
-diol,  
15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -(3-metyltien-2-yl)estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -(3-metyltien-2-yl)estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
14 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
14 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,



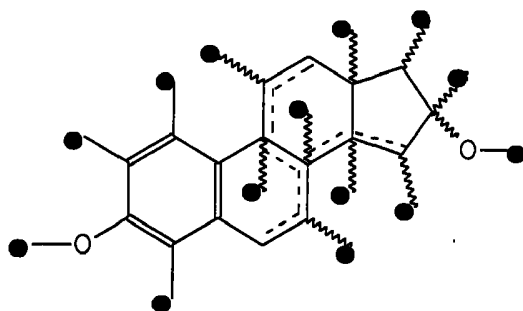
11 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -vinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -vinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -vinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -vinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
11 $\beta$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
9 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
9 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
9 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
9 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimetylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimetylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimetyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimetyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
16 $\beta$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
16 $\alpha$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metyl-16 $\beta$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -metyl-16 $\alpha$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metyl-16 $\beta$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -metyl-16 $\alpha$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
11 $\beta$ -metyl-16 $\beta$ -etinylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,

11 $\beta$ -metyl-16 $\alpha$ -etinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metyl-16 $\beta$ -etinylnyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol, a  
 11 $\beta$ -metyl-16 $\alpha$ -etinylnyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol.

Z uvedených zlúčenín sú obzvlášť preferované nasledovné:

7 $\alpha$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol.

Ďalší aspekt vynálezu sa týka použitia čiastkovej štruktúry všeobecného vzorca II

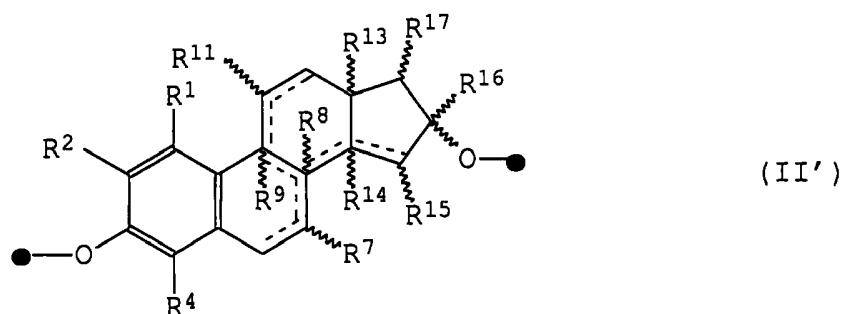


(II)

ako súčasti celkovej štruktúry zlúčenín, ktoré sa vyznačujú disociáciou v prospech estrogénneho účinku na kosti v porovnaní s účinkom na maternicu.

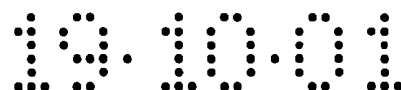
Možné substituenty na atómoch uhlíka 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15 a 17 môžu byť v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ . Prerušované čiary (----) v kruhoch B, C a D značia prípadnú jednu alebo viacero dvojitéch väzieb medzi zodpovedajúcimi atómami uhlíka.

Predložený vynález sa týka výhodne takých čiastkových štruktúr všeobecného vzorca II'



kde substituenty  $R^{1'}$  až  $R^{17'}$  nezávisle od seba majú nasledovný význam:

- $R^{1'}$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;
- $R^{2'}$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;
- $R^{4'}$  je atóm halogénu, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;
- $R^{7'}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;
- $R^{8'}$  je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca



až 10 atómov uhlíka, alebo kyanoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>9</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

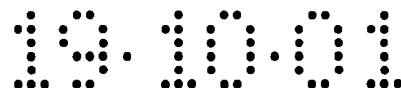
R<sup>13</sup> je metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a buď

R<sup>14</sup> je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo



iminoskupinami =NR<sup>15'</sup> (R<sup>15'</sup> je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina), alebo atóm vodíka;

alebo

R<sup>14'</sup> a R<sup>15'</sup> spoločne tvoria 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénovú alebo 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu;

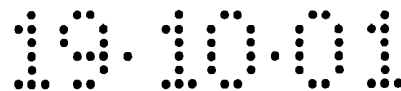
R<sup>16'</sup> je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina alebo pentafluóretylová skupina, kyanometylová skupina, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>17'</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (----) v kruhoch B, C a D značia prípadnú jednu alebo viacero dvojitých väzieb a vlnovky (~~~~) značia, že substituent môže byť v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ .

Predložený vynález sa týka nových štruktúr selektívnych estrogénov, ktoré sa vyznačujú *in vitro* disociáciou väzby na preparáty estrogénových receptorov potkanej prostaty a potkanej maternice, a ktoré sa vyznačujú *in vivo* výhodnou disociáciou účinku na kosti v porovnaní s účinkom na maternicu. Vo veľkom dávkovom rozsahu tieto zlúčeniny pôsobia protektívne na kosti bez toho, aby mali stimulačný účinok na maternicu. V rovnakom dávkovacom rozsahu je ich účinok na pečeň len malý. Okrem toho majú tieto zlúčeniny estrogénny účinok na cievny systém a mozgové funkcie.

Predložený vynález sa týka aj farmaceutických prostriedkov,



ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I (alebo jej fyziologicky prijateľné adičné soli s organickou alebo anorganickou kyselinou), a použitia týchto zlúčenín na prípravu liečiv, obzvlášť pri ďalej uvedených indikáciách.

Zlúčeniny sa môžu aplikovať orálne alebo parenterálne, a to pri ďalej uvedených indikáciách.

Nové selektívne estrogény podľa predloženého vynálezu sa môžu použiť v liečebných prostriedkoch buď samotné alebo v kombinácii, obzvlášť s antiestrogénmi a gestagénmi. Obzvlášť preferovaná je kombinácia selektívnych estrogénov s ER $\alpha$ -selektívnymi antiestrogénmi alebo s estrogénmi, ktoré pôsobia periférne selektívne, t. j. ktoré neprechádzajú hematoencefalickou bariérou.

Zlúčeniny a liečebné prostriedky, ktoré ich obsahujú, sú obzvlášť vhodné na liečbu perimenopauzálnych a postmenopauzálnych ťažkostí, obzvlášť návalov horúčavy, porúch spánku, podráždenosti, kolísania nálady, inkontinencie, vaginálnej atrofie alebo psychických ťažkostí spôsobených hormonálnym deficitom. Zlúčeniny sú vhodné aj ako náhrada hormónov a na terapiu ťažkostí spôsobených hormonálnym deficitom pri ovariálnej disfunkcii po chirurgickom alebo medikamentóznom zásahu. Môžu sa použiť aj ako prevencia proti úbytku kostnej hmoty u postmenopauzálnych žien alebo u žien, ktoré sa liečili LHRH-agonistami alebo LHRH-antagonistami.

Zlúčeniny sú vhodné aj na zmiernenie symptómov andropauzy a menopauzy, t. j. ako substitučná hormonálna terapia (HRT) u mužov a žien, a to na prevenciu i na terapiu, ďalej na terapiu pri ťažkostiach sprevádzajúcich dismenoreu a na liečbu akné.

Navyše sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu použiť ako prevencia proti hormonálnym deficitom vyvolanému úbytku kostnej hmoty a osteoporóze, na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení, obzvlášť cievnych ochorení, ako je ateroskleróza, na potlačenie proliferácie arteriálnych buniek hladkého svalstva, na terapiu primárnej pulmonálnej hypertenzie, na prevenciu neurodegeneratívnych ochorení spôsobených hormonálnym deficitom, ako je Al-

zheimerova choroba alebo poruchy pamäti alebo schopnosti učiť sa.

Ďalej sa zlúčeniny podľa vynálezu môžu použiť na protizápalovú terapiu a na terapiu ochorení imunitného systému, obzvlášť autoimunitných ochorení, ako napríklad reumatoidnej artritídy.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa dajú použiť aj na terapiu porúch plodnosti u mužov a na terapiu ochorení prostaty.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť aj v kombinácii s prírodným vitamínom D<sub>3</sub> alebo s analógmi kalcitriolu na výstavbu kostnej hmoty alebo ako podporná liečba pri terapiách spôsobujúcich úbytok kostnej hmoty (napríklad glukokortikoidová terapia, chemoterapia).

Napokon sa zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu použiť v spojení s antagonistami progesterónového receptora, a to obzvlášť v hormonálnej substitučnej terapii, a na terapiu gynekologických porúch.

Liečebný prostriedok obsahujúci estrogén a čistý antiestrogén na súčasnú, následnú alebo oddelenú aplikáciu pri selektívnej estrogénovej terapii perimenopauzálnych alebo postmenopauzálnych stavov sa opisuje v spise EP-A 0 346 014.

Dávky zlúčenín všeobecného vzorca I kolíšu vo veľmi širokom rozsahu a môžu pokryť akékoľvek účinné množstvo. Podľa liečeného stavu a spôsobu podania môže denná dávka aplikovanej zlúčeniny predstavovať 0,01 µg/kg až 10 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodne 0,04 µg/kg až 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

U človeka toto množstvo zodpovedá dávke 0,8 µg až 800 mg, výhodne 3,2 µg až 80 mg za deň.

Jednotlivá dávka obsahuje podľa vynálezu 1,6 mg až 200 mg jednej alebo viacerých zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny podľa vynálezu a ich adičné soli sú vhodné na prípravu farmaceutických kompozícií a liečebných prostriedkov.

Farmaceutické kompozície alebo liečivá obsahujú ako účinnú látku jednu alebo viacero zlúčenín podľa vynálezu alebo ich adičných solí s kyselinami, prípadne v zmesi s inými farmakologicky alebo farmaceuticky účinnými látkami. Liečivo sa pripraví známym spôsobom, pričom sa môžu použiť zvyčajné farmaceutické pomocné látky, nosiče a riedidlá.

Ako nosiče a pomocné látky prichádzajú do úvahy napríklad tie, ktoré sa opisujú alebo odporúčajú ako pomocné látky pre farmáciu, kozmetiku a príbuzné oblasti v nasledovných publikáciách: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Zv. 4, str. 1 až 39 (1953); Journal of Pharmaceutical Sciences, Zv. 52, str. 918 a nasl. (1963); H. von Czetsch-Lindenwald, Hilfstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., zošit 2, str. 72 a nasl. (1961); Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971 .

Zlúčeniny sa môžu podávať orálne alebo parenterálne, napríklad intraperitoneálne, intramuskulárne, subkutánne alebo perkutánne. Môžu sa tiež implantovať do tkanív.

Na orálnu aplikáciu prichádzajú do úvahy tobolky, pilulky, tablety, dražé, atď. Jednotlivé dávky môžu okrem účinnej látky obsahovať farmaceuticky prijateľný nosič, ako je napríklad škrob, cukor, sorbit, želatína, klzný prostriedok, kyselina kremičitá, mastenec, atď.

Na parenterálnu aplikáciu sa môžu účinné látky rozpustiť alebo suspendovať v niektorom fyziologicky prijateľnom rozpúšťadle. Ako riedidlo sa často používajú oleje s prídavkom solubilizátora, povrchovo aktívneho činidla, suspenlačného činidla alebo emulgátora. Ako príklady používaných olejov sa môžu uviesť olivový olej, podzemnicový olej, bavlníkový olej, sójový olej, ricínový olej a sezamový olej.

Zlúčeniny sa môžu použiť aj vo forme depotných injekcií alebo implantovaných prostriedkov, ktoré sa môžu formulovať tak, aby sa dosiahlo pomalé uvoľňovanie účinnej látky.

Ako inertné látky v implantátoch sa môžu použiť napríklad biologicky odbúrateľné polyméry alebo syntetické silikóny, ako napríklad silikónový kaučuk. Na perkutánnu aplikáciu sa účinné látky môžu zabudovať aj do náplastí.

Na prípravu intravaginálnych (napríklad vaginálne krúžky) alebo intramaternicových (napríklad pesary, špirály, IUS, Mirena<sup>®</sup>) systémov na lokálne použitie preparovaných aktívnymi zlúčeninami všeobecného vzorca I sú vhodné rôzne polyméry, ako napríklad silikónové polyméry, etylénvinylacetát, polyetylén alebo polypropylén.

Aby sa dosiahla lepšia biologická dostupnosť účinnej látky, môžu sa zlúčeniny formulovať aj ako cyklodextrínové klatráty. S týmto cieľom sa zlúčeniny podrobia reakcii s  $\alpha$ -,  $\beta$ - alebo  $\gamma$ -cyclodextrínom alebo jeho derivátmi (PCT/EP95/02656).

Podľa vynálezu sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca aj enkapsulovať s lipozómami.

## Metódy

### Štúdia väzby na estrogénové receptory

Väzbová afinita nových selektívnych estrogénov sa hodnotí v kompetitívnych testoch použitím 3H-estradiolu ako ligandu na preparátoch estrogénových receptorov z prostaty a maternice potkana. Príprava prostatického cytozolu a testovanie estrogénových receptorov použitím prostatického cytozolu sa uskutočňuje podľa metódy, ktorú opísal Testas a spolupracovníci (Testas J. a spol., Endocrinology 109, 1287-1289 (1981)).

Príprava maternicového cytozolu z maternice potkana a testovanie receptora použitím ER-obsahujúceho cytozolu sa v princípe uskutoční tak, ako opísali Stack a Gorski (Stack, Gorski, Endocrinology 117, 2024-2032 (1985)) s určitými modifikáciami opísanými Fuhrmanom (Fuhrman U. a spol., Contraception 51, 45-52 (1995)).

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa vyznačujú vyššou väzbovou afinitou k estrogénovému receptoru z potkanej prostaty než k estrogénovému receptoru z potkanej maternice. Vychádza sa z toho, že v potkanej prostate prevažuje ER $\alpha$  nad ER $\beta$ . Ako ukazuje tabuľka 1, pomer väzby na prostatický receptor a na maternicový receptor u potkanov súhlasí kvalitatívne s pomerom relatívnych väzbových afínít (RBA) pre ľudské ER $\beta$  a ER $\alpha$  (Kuiper a spol., *Endocrinology* 138, 863-870 (1996)).

Predikčná schopnosť testovacieho systému „ER-prostatický verzus ER-maternicový“, pokiaľ ide o selektívny účinok na tkanivá, sa ďalej potvrdila *in vivo* štúdiami. Pokiaľ ide o *in vivo* účinok na kosti a maternicu, účinok zlúčenín s preferenciou pre prostatický ER je disociovaný v prospech účinku na kosti (tabuľka 2).

#### Štúdiá účinku na kosti

Tri mesiace staré potkanie samice sa podrobia ovariektómii a bezprostredne po operácii sa im podáva počas 28 dní jedenkrát denne testovaná zlúčenina. Aplikuje sa subkutánne v médiu arašidový olej/etanol. Zvieratá sa deň po poslednej aplikácii usmrtia a vypreparuje sa tibia a maternica. Maternica sa odváži, fixuje sa a pripraví sa na histologické štúdie. Stanovenie hustoty kostí sa uskutočňuje *ex vivo* na preparovaných dlhých kostiach použitím pQCT (Quantitative Computer Tomography).

Meranie sa uskutočňuje vo vzdialenosti 4 až 6 mm od kĺbovej hlavice proximálnej tibie.

Ovariektómia znižuje hustotu trabekulárnych kostí v meranom rozsahu od približne 400 mg Ca<sup>2+</sup>/cm<sup>3</sup> na približne 300 mg Ca<sup>2+</sup>/cm<sup>3</sup>. Aplikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu sa zamedzí, prípadne utlmí, znižovanie hustoty kostí. Hustota kostnej hmoty sa meria na proximálnej tibií.

Tabuľka 2 ukazuje výsledky pre zlúčeninu podľa vynálezu. *estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol*, zlúčeniny z príkladov 3, 4, 9,

10 a zlúčeniny  $7\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  $7\alpha$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  $7\beta$ -fenylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  $7\alpha$ -fenylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  $7\beta$ -fenylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol a  $7\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol.

Dosiahnuté výsledky ukazujú, že tieto zlúčeniny majú vyššiu väzbovú afinitu k estrogénovému receptoru z potkanej maternice; pri zlúčenine estera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu ER(RBA) pre potkaniu prostatu je 50 a ER(RBA) pre potkaniu maternicu je 9. *In vivo* sa táto situácia odráža v silne sa líšiacom množstve estera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, ktoré spôsobí 50 %-nú ochranu kostí (3  $\mu$ g/zviera), respektíve 50 %-nú stimuláciu maternice (30  $\mu$ g/zviera), vzťahované na úbytok kostnej hmoty nájdený po 28 dňoch od ovariektómie u ovariektomizovaných potkaních samíc, ktorým sa nepodala testovaná látka. Na rozdiel od zvierat, na ktorých sa uskutočnila len simulovaná operácia bez ovariektómie, je tento úbytok merateľný.

Účinok zlúčenín podľa vynálezu na cievnu sústavu sa určuje na modeli ApoE-knockout-mýši, ako opísal Elhage a spol. (Elhage a spol., *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17, 2679-2684 (1997)).

Na dôkaz účinku estrogénov na mozgové funkcie sa použije mRNA-expressia oxytocínového receptora ako surogátový parameter (Hrabovszky E. a spol., *Endocrinology* 139, 2600-2604 (1998)). Ovariektomizovaným potkaním samiciam sa podáva počas 7 dní testovaná látka alebo vehikulum (subkutánnu alebo orálnu aplikáciu, 6-krát denne). Siedmy deň po prvej aplikácii sa zvieratá dekapitujú, určí sa váha maternice, a hladina oxytocínového receptora mRNA sa skúma na vhodných mozgových rezoch pomocou *in situ* hybridizácie. Stanovia sa hodnoty ED<sub>50</sub> pre stimuláciu rastu maternice a indukciu oxytocínového receptora mRNA.

Iná možnosť, ako dokázať *in vivo* disociovaný estrogénny účinok zlúčenín podľa vynálezu, pozostáva v tom, že sa pot-

kanom aplikuje jediná dávka zlúčenín podľa vynálezu a meria sa účinok na expresiu 5HT<sub>2</sub>-receptorového a serotoníntransportérového proteínu a na hladinu mRNA v oblastiach mozgu, ktoré sú bohaté na ER $\beta$ . Účinok na LH-sekréciu sa meria v porovnaní s účinkom expresie serotonínového receptora a serotoníntransportéra. Látky so silnejšou vazbou na estrogénny receptor potkanej prostaty než na estrogénny receptor potkanej maternice sú účinnejšie, pokiaľ ide o zvýšenie expresie serotonínového receptora a serotoníntransportéra, v porovnaní s ich pozitívnym účinkom na rozdelenie LH. Hustota serotonínového receptora a serotoníntransportéra sa určuje na rezoch mozgu pomocou rádioaktívnych ligandov a zodpovedajúca mRNA pomocou *in situ* hybridizácie. Metóda sa opisuje v literatúre (G. Fink a B. E. H. Sumner, Nature 383, 306 (1996); B. E. H. Sumner a spol., Molecular Brain Research (1999)).

#### Príprava zlúčenín podľa vynálezu

Na prípravu zlúčenín podľa vynálezu, t. j. modifikovaných alebo substituovaných derivátov estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\xi$ -diolov, sa používajú predovšetkým dve všeobecne použiteľné syntetické stratégie.

Prvá stratégia sa vyznačuje tým, že sa 3,16-chránené deriváty estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\xi$ -diolov, prípadne aj voľné dioly, podrobia modifikácii v jednotlivých polohách skeletu.

Typickým príkladom je syntéza 11-nitrátových esterov. Východiskovou zlúčeninou je známy diacetát estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diolu (J. Biol. Chem. 213, 343 (1955)), ktorý sa najskôr oxiduje v polohách C(9) a C(11) metódou podľa Syksa a spolupracovníkov (Tetrahedron Lett. 1971, 3393). Reduktívne odstránenie benzylovej hydroxylovej skupiny na C(9) poskytne priamo 11-nitrát estra-1,3,5(10)-trién-3,11 $\beta$ ,16 $\beta$ -triolu, chránený ako diacetát. Inverziou C(16)-hydroxylovej skupiny sa po zmydelnení získa epimérny 11-nitrátový ester estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu. Uvedený postup však možno uskutočniť aj obrátene, a to

tak, že sa diacetát estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu použije ako východisková zlúčenina. Týmto spôsobom sa získa najskôr 11-nitrátový ester 16 $\alpha$ -hydroxylového radu. Ďalšie zlúčeniny rezultujúce z medziproduktov, ako napríklad 11-nitrátové estery estra-1,3,5(10)-trién-3,9,11 $\beta$ ,16 $\xi$ -tetraolu, sa takisto získajú po odštiepení ochranných skupín na C(3) a C(16).

Druhú cestu ponúkajú zodpovedajúcim spôsobom modifikované analógy estrónu. Veľa ich bolo pripravených známymi postupmi (charakteristické, nie však obmedzujúce syntetické postupy, potrebné na získanie reprezentatívnych substitučných vzorov na estrónovom skelete aj v kombinácii viacerých substituentov, sa dajú nájsť v nasledovných publikáciách: pre C(1) J. Chem. Soc. (C) 1968, 2915; pre C(7) Steroids 54, 71 (1989); pre C(8 $\alpha$ ) Tetrahedron Lett. 1991, 743; pre C(8 $\beta$ ) Tetrahedron Lett. 1964, 1763; Tetrahedron 25, 4011 (1969); J. Org. Chem. 35, 468 (1970); pre C(11) J. Steroid. Biochem. 31, 549 (1988); Tetrahedron 33, 609 (1977); J. Org. Chem. 60, 5316 (1995); pre C(9) DE-OS 2 035 879; J. Chem. Soc., Perkin 1 1973, 2095; pre C(15) J. Chem. Soc., Perkin 1 1996, 1269; pre C(13 $\alpha$ ) Mendeleev Commun. 1994, 187; pre C(14 $\beta$ ) Z. Chem. 23, 410 (1983)). Presun kyslíkovej funkcie (Z. Chem. 1970, 221) v týchto zodpovedajúcich estrónových analógoch z C(17) na C(16) znamená flexibilný prístup k zlúčeninám podľa vynálezu. Vhodné sú na to ale aj nové deriváty estrónu.

Pri zavádzaní substituenta do polohy 7 steroidného skeletu vznikajú väčšinou zmesi 7 $\alpha$ - a 7 $\beta$ -stereoizomérov. Tie sa dajú oddeliť na jednotlivé izoméry odborníkovi známymi metódami, napríklad chromatografiou.

Prípád C(3)-metylesteru 8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-17-ónu (Bull. Soc. Chim. France 1967, 561) sa podrobne opisuje ako príklad. Po prevedení ketónu na sulfonylhydrazón, najjednoduchšie reakciou s fenylsulfonylhydrazidom, nasleduje odbúravacia reakcia na olefín C(16)-C(17) (Z. Chem. 10, 221-222 (1970); Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-1981), na ktorý sa regio- i stereoselek-

tívne aduje kyselina brómová. Reduktívna dehalogenácia a odstránenie ochrannej skupiny na C(3) poskytne 16 $\beta$ -alkohol, ktorý sa môže známymi metódami previesť na 16 $\alpha$ -epimér.

Ďalším variantom na zavedenie hydroxylovej skupiny na atóm C(16) je hydroborácia C(16)-C(17)-dvojitej väzby stéricky náročnými boránmi. Je známe, že táto reakcia vedie k 16-oxidovaným produktom (Indian J. Chem. 9, 287-288 (1971)). Podľa toho reakcia 3-metoxyestra-1,3,5(10),16-tetraénu a 3-metoxy-18 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10),16-tetraénu s 9-borabicyklo[3.3.1]nonánom, nasledovaná oxidáciou alkalickým peroxidom vodíka, poskytuje zodpovedajúce 16 $\alpha$ -hydroxyestratriény. Pritom vznikajú pri tejto reakcii v malej miere aj epimérne 16 $\beta$ -hydroxysteroidy. Po odštípení 3-metoxylovej skupiny sa získajú estra-1,3,5(10)-3,16 $\alpha$ -dioly. Inverziou konfigurácie na atóme C(16), napríklad Mitsunobuho reakciou (Synthesis 1980, 1) sa opäť získajú 16 $\beta$ -hydroxyestratriény.

Široká použiteľnosť uvedených syntetických ciest sa môže demonštrovať na ďalších príkladoch, napríklad na 3-metoxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trien-17-óne (Helv. Chim. Acta 1967, 281) alebo na 1,3-dimetoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-óne (J. Org. Chem. 32, 4078 (1967)).

Príprava stredných C(16)-C(17) olefinických medziproduktov nie je obmedzená len na arylsulfonylhydrazónovú metódu. Pre prípad, že steroidný skelet nesie substituenty, ktoré neznášajú alkalické reakčné podmienky pri olefinácii, prichádzajú ako alternatívy do úvahy aj iné postupy, obzvlášť prevedenie C(17)-ketónov na vinylijodidy (Tetrahedron 1988, 147) alebo enoltrifláty (Tetrahedron Lett. 1984, 4821) a ich následná redukcia.

Ak sa zvolí cesta cez C(16)-ketoderiváty, ktoré sa následne prevedú na C(16 $\beta$ )-alkoholy, respektíve inverziou na C(16 $\alpha$ )-alkoholy, potom sa môže zvoliť aj C(17)  $\rightarrow$  C(16) transpozícia ketónovej skupiny. Na konkrétny prípad odkazujeme na literatúru (J. Chem. Soc., Perkin 1 1976, 1350).

16-Hydroxyestratriény podľa vynálezu fluorované na atómoch uhlíka C(15) a C(17) sa môžu pripraviť hydroboráciou 15-fluórestra-1,3,5(10),16-tetraénov respektíve 17-fluórestra-1,3,5(10),16-tetraénov stéricky náročnými boránmi a následnou oxidáciou alkalickým peroxidom vodíka. Tak napríklad 15-fluórestra-1,3,5(10),16-tetraény sa môžu syntetizovať z 15-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-ónov. Najskôr je nutné sekundárnu hydroxylovú skupinu na atóme uhlíka C(15) nahradiť atómom fluóru. S týmto cieľom sa môže napríklad 15 $\alpha$ -hydroxyestrón (dostupný ako sa opisuje v patentovom spise US-PS 3 375 174) previesť známym spôsobom na 15 $\beta$ -fluórestrón tak, že sa podrobí reakcii dietylaminosulfurtrifluoridom, a na zodpovedajúci 15 $\alpha$ -methylát sa pôsobí tetra-*n*-butylamóniumfluoridom (J. Chem. Res. (M) 1979, 4728-4755). Takto dostupné 15 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trien-17-óny sa prevedú na tozylhydrazóny, ktoré Bamfordovou-Stevensovou reakciou poskytnú 15-fluórestra-1,3,5(10),16-tetraény, ktoré sú potrebné na zavedenie 16-hydroxylovej skupiny. 17-Fluorované 16-hydroxyestratetraény, ktoré sú východiskovými zlúčeninami pre 17-fluorované 16-hydroxyestratriény, sú dostupné známymi metódami. Zodpovedajúce ketóny sa dajú previesť na geminálne difluoridy reakciou so sulfurtetrafluoridom (J. Org. Chem. 36, 818-820 (1971)) alebo s dialkylaminosulfurtrifluoridmi (US-PS 3 976 691). Z týchto geminálnych difluoridov sa môže eliminovať fluorovodík zohrievaním s oxidom hlinitým v inertnom rozpúšťadle podľa patentového spisu US-PS 3 413 321, čím sa získajú fluórolefíny. Tieto fluórolefíny sú okrem toho dostupné priamo z ketónov reakciou s dietylaminosulfurtrifluoridom v polárnych rozpúšťadlách v prítomnosti silných kyselín, ako je napríklad dymivá kyselina sírová (US-PS 4 212 815).

17-Fluórestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol opísaný v patentovom spise US-PS 3 413 321 sa môže po reakcii so stéricky náročným boránom a následnej oxidácii alkalickým peroxidom vodíka previesť na 17 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trien-3,16 $\alpha$ -ol.

Ako ďalšia modifikácia môže byť vhodné zavedenie dvojitého

väzieb. Okrem toho, že majú farmakologický význam ako selektívne estrogény v zmysle predloženého vynálezu, tieto nenasýtené deriváty predstavujú cenné medziprodukty na syntézu nových 16-hydroxyestra-1,3,5(10)-triénov. Syntetická cesta na zavedenie C(9)-C(11) dvojitej vazby je nasledovná: steroidy s aromatickým kruhom A sa prevedú reakciou s dimetyldioxiránom na 9 $\alpha$ -hydroxysteroidy; dehydratácia týchto 9 $\alpha$ -hydroxysteroidov vedie k estra-1,3,5(10),9(11)-tetraénom (Tetrahedron 50, 10709-10720 (1994)). Pôsobením *in situ* generovaného dimetyldioxiránu na 18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diylldiacetát sa môže pripraviť zodpovedajúca 9 $\alpha$ -hydroxyzlúčenina. Dehydratácia tohto terciárneho alkoholu vedie k 18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diylldiacetátu. Jeho zmydelnením sa získa 18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol.

Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I sa pripravujú tak, ako sa opisuje v príkladoch uskutočnenia vynálezu. Ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu získať analogickými postupmi, pričom sa použijú činidlá, ktoré sú homologické s činidlami opísanými v príkladoch.

Éterifikácia a/alebo esterifikácia voľných hydroxylových skupín sa uskutočňuje metódami, ktoré sú pre odborníka bežné.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

8 $\alpha$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol

3-Metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-17-ón-17-fenylsulfonylhydrazón

K suspenzii 5,68 g (20 mmol) 3-metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-17-ónu a 4,30 g (25 mmol) hydrazidu kyseliny benzénsulfónovej v 70 ml etanolu sa pridajú 3 kvapky koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa mohutne mieša pri teplote kúpeľa 80 až 90 °C počas 3 hodín. Po ochladení reakčnej zmesi sa vylúčený

hydrazón odsaje, premyje sa trochou studeného etanolu a vysuší sa vo vákuu. Získa sa 8,10 g (92 %) produktu, t. t. 183-185 °C.

### 3-Metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraén

Suspenzia 8,10 g (18,5 mmol) hydrazónu z predošlého pokusu v 140 ml suchého éteru sa ochladí v ľadovom kúpeli na teplotu 0 °C za vylúčenia vlhkosti (argónová atmosféra). Potom sa prikvapká 36 ml (57 mmol) roztoku metyllítia v éteri, odstráni sa chladiaci kúpeľ a reakčná zmes sa mieša ešte počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Reakcia sa ukončí ochladením reakčnej zmesi na teplotu 0 °C a opatrným pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho (30 ml) za intenzívneho miešania. Pridá sa etylacetát, organická fáza sa premyje vodou a solankou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (95 : 5). Získa sa 3,60 g (72 %) produktu.

### 17 $\alpha$ -Bróm-3-metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol

K roztoku 3,40 g (12,67 mmol) olefinu z predošlej preparácie v 75 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 5 ml vody a potom sa za intenzívneho miešania pridá v jednej dávke 2,80 g (15,75 mmol) N-brómsukcínimidu. Po 4,5 hodinách pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes naleje do vody a produkt sa extrahuje etylacetátom (300 ml). Organická fáza sa premyje najskôr vodou a potom solankou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave toluén-acetón (9 : 1). Získa sa 3,50 g (75 %) produktu vo forme oleja.

### 3-Metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol

3,50 g (9,60 mmol) 17 $\alpha$ -3-metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -olu, 3,50 g (12,03 ml) tributylcínhydridu a 50 mg azobisisobutyronitrilu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu sa za miešania refluxuje v argónovej atmosfére počas 2 hodín. Potom sa reakčná zmes nechá vychladnúť, zahustí sa vo vákuu na rotačnej odparke a odparok sa vyberie do etylacetátu (300 ml). Organická fáza sa

premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a soľankou a vysuší sa nad síranom sodným. Zvyšok po odparení sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etylacetát (9 : 1). Výťažok produktu je 2,70 g (98 %).

8 $\alpha$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (1)

Roztok 1,10 g (3,80 mmol) metylesteru z predošlého pokusu v 35 ml 1,2 M roztoku diizobutylalumínia v toluéne sa za vylúčenia vlhkosti v argónovej atmosfére varí pod spatným chladičom počas 4 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladí v ľadovom kúpeli a za miešania sa rozloží opatrným pridaním zmesi vody a kyseliny octovej. Vzniknutá zrazenina sa odsaje, premyje sa dôkladne etylacetátom a organická fáza sa zahustí vo vákuu. Získaný surový produkt sa prekryštalizuje zo zmesi acetón-hexán. Výťažok 679 mg (65 %), t. t. 181-182 °C. Optická rotácia:  $[\alpha]_D +13,6^\circ$  (c 0,52; CH<sub>3</sub>OH).

Príklad 2

8 $\alpha$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3-Metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-16 $\alpha$ -ol

K zmesi 1,50 g (5,24 mmol) 3-metoxy-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-16 $\beta$ -olu, 2,06 g (7,85 mmol) trifenyľfosfínu a 0,3 ml kyseliny mravčej v 10 ml toluénu sa pomaly prikvapká za miešania 1,22 ml (7,85 mmol) dietylazodikarboxylátu v 2 ml toluénu. Potom sa reakčná zmes mieša ešte počas 2 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa pridá etylacetát (300 ml), organická fáza sa premyje vodou a soľankou a vysuší sa nad síranom sodným. Po odparení rozpúšťadla sa surový produkt podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-acetón (gradient až do pomeru 4 : 1). Získa sa 1,40 g 16 $\alpha$ -formiátu, ktorý sa zmydelní pôsobením 50 ml 3 %-ného metanolického hydroxidu draselného pri laboratórnej teplote počas 1 hodiny. Zmes sa potom okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, produkt sa vyberie do etylacetátu (300 ml), or-



ganická fáza sa premyje vodou a solankou a vysuší sa nad síranom sodným. Po odparení rozpúšťadla sa surový produkt podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etylacetát (gradient až do pomeru 7 : 3). Výťažok 940 mg (63 %).

#### 8 $\alpha$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (2)

Roztok 740 mg (2,58 mmol) metylesteru z predošlého pokusu v 25 ml 1,2 M roztoku diizobutylalumínia v toluéne sa za vylúčenia vlhkosti v argónovej atmosfére varí pod spatným chladičom počas 4 hodín (teplota kúpeľa 130 °C). Reakčná zmes sa potom ochladí v ľadovom kúpeľi a opatrne sa rozloží pridaním zmesi vody a kyseliny octovej. Vzniknutá zrazenina sa odsaje, premyje sa dôkladne etylacetátom a organická fáza sa zahustí vo vákuu. Získaný surový produkt sa prekryštalizuje zo zmesi acetón-hexán. Výťažok 323 mg (46 %), t. t. 239-240 °C;  $[\alpha]_D^{20} +19,8^\circ$  (c 0,52; CH<sub>3</sub>OH).

#### Príklad 3

#### 7 $\alpha$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol

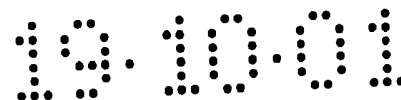
#### 17-Fenylsulfonylhydrazón 3-metoxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trien-17-ónu

Zo 4,70 g (15,75 mmol) 3-metoxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trien-17-ónu sa získa 4,70 g (66 %) zodpovedajúceho fenylsulfonylhydrazónu, ktorý po ochladení reakčnej zmesi vykryštalizuje, t. t. 167-170 °C.

#### 3-Metoxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10),16-tetraén

Olefináciou 4,40 g (9,72 mmol) fenylsulfonylhydrazónu z predošlého pokusu sa získa 2,35 g (85 %) olefinu, ktorý sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (9 : 1) a po kryštalizácii z etanolu tvorí biele šupinky, t. t. 114-116 °C.

#### 17 $\alpha$ -Bróm-3-metoxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol



Tento brómhydrín sa pripraví z 2,00 g (7,08 mmol) olefinu z predošlého pokusu. Výťažok 2,14 g (80 %) produktu, t. t. 145-146 °C (rozklad) (éter-pentán).

#### 3-Metoxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol

Z 1,94 g (5,12 mmol) bromidu z predošlého pokusu sa redukčnou dehalogenáciou pripraví 1,40 g (91 %) amorfného produktu.

#### 7 $\alpha$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (3)

Štiepenie 1,40 g (4,66 mmol) metyléteru pripraveného v predošlom experimente poskytne 1,25 g (92 %) diolu, t. t. 209-210 °C (acetón-hexán);  $[\alpha]_D +73,8^\circ$  (c 0,50; CH<sub>3</sub>OH).

#### Príklad 4

#### 7 $\alpha$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (4)

Z 0,74 g (2,58 mmol) 3,16 $\beta$ -diolu sa epimeráciou a zmydelnením na C(16) pripraví 0,434 g (59 %) 16 $\alpha$ -derivátu, t. t. 217-219 °C (acetón-hexán);  $[\alpha]_D +84,4^\circ$  (c 0,52; CH<sub>3</sub>OH).

#### Príklad 5

#### 1-Metoxiestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol

#### 17-Fenylsulfonylhydrazón 1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ónu

Z 3,14 g (10 mmol) 1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ónu sa podľa všeobecného predpisu na tvorbu hydrazónov získajú 4,0 g (85 %) 17-fenylsulfonylhydrazónu, ktorý vykryštalizuje z reakčnej zmesi, t. t. 200-202 °C.

#### 1,3-Dimetoxiestra-1,3,5(10),16-tetraén

Olefináciou 4,0 g (8,54 mmol) hydrazónu z predošlej prípravy sa získa 1,96 g (76 %) tetraénu, ktorý sa po chromatografii

prekryštalizuje z etanolu, t. t. 109-111 °C.

1,3-Dimetoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\beta$ -ol

Z 1,50 g (5,03 mmol) olefinu z predošlej prípravy sa získa prevedením na brómhydrín a dehalogenáciou 0,872 g (55 %) 16 $\beta$ -alkoholu.

1,3-Dimetoxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -ol

Inverzia 0,50 g (1,58 mmol) 16 $\beta$ -alkoholu poskytne 0,46 g (92 %) 16 $\alpha$ -epiméru.

1-Metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (5)

Z 0,25 g (0,79 mmol) 1,3-dimetoxyderivátu sa monodemetyláciou získa 0,18 g (75 %) metoxydiolu. Po rozotrení v toluéne sa produkt topí pri teplote 90-93 °C.

Príklad 6

1-Metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (6)

Demetyláciou 0,35 g (1,11 mmol) dimetoxyderivátu v 16 $\alpha$ -rade sa získa 0,218 g (65 %) monometyléteru, t. t. 240-242 °C (acetón-chloroform).

Príklad 7

3,11 $\beta$ ,16 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trién-11-nitrát

3,16 $\beta$ -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trién

K zmesi 8,00 g (29,4 mmol) estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diolu a 50 ml pyridínu sa pri laboratórnej teplote pridá za miešania 10 ml acetanhydridu a zmes sa nechá reagovať cez noc. Potom sa reakčná zmes naleje do ľadovej vody (3 l), pričom sa produkt vylúči ako zrazenina. Tá sa odsaje na frite, premyje sa dôkladne destilovanou vodou, vysuší sa a rozpustí sa v dichlórmetáne



(500 ml). Organická fáza sa premyje zriedeným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Zvyšok po odparení sa prekryštalizuje zo zmesi acetón-hexán. Výťažok 8,40 g (80 %).

#### 3,16 $\beta$ -Diacetyloxy-9,11 $\beta$ -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trién-11-nitrát

K suspenzii 7,85 g (22,0 mmol) 3,16 $\beta$ -diacetyloxyestra-1,3,5(10)-triénu v 200 ml zriedenej (90 %-ná) kyseliny octovej sa za miešania po častiach v priebehu 10 minút pridá 60,31 g (110 mmol) ceramonnitrátu. Steroidný edukt sa v priebehu reakcie rozpustí. Po 5 hodinách sa reakčná zmes naleje do ľadovej vody (6 l) a žltočervená zrazenina sa odsaje a vysuší sa na vzduchu. Surový produkt sa potom rozpustí v kyseline octovej (600 ml), organická fáza sa premyje vodou a soľankou a vysuší sa nad síranom sodným. Červenohnedý surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etylacetát (9 : 1). Výťažok 5,10 g (53 %), t. t. 173-175 °C (acetón-hexán).

#### 3,16 $\beta$ -Diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trién-11 $\beta$ -ol-11-nitrát

K roztoku 2,42 g (5,58 mmol) 3,16 $\beta$ -diacetyloxyestra-1,3,5(10)-trién-9,11 $\beta$ -diol-11-nitrátu a 2,90 ml (18,31 mmol) trietylsilánu v 60 ml suchého dichlórmetánu vychladenému na teplote -15 °C sa za miešania prikvapká 5,0 ml éterátu fluoridu boritého. Zmes sa nechá reagovať počas 1 hodiny pri teplote -15 °C a potom počas ďalšej hodiny pri teplote 0 °C. Potom sa reakčná zmes naleje za miešania do ľadovej vody obsahujúcej hydrogenuhličitan sodný. Zmes produktov sa extrahuje do dichlórmetánu, organická fáza sa premyje vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Po odparení sa surový produkt chromatografuje na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (gradient až do 7 : 3). Výťažok 1,58 g (68 %), t. t. 188-190 °C (acetón-hexán).

#### 3,11 $\beta$ ,16 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trién-11-nitrát (7)

K roztoku 1,31 g (3,14 mmol) diacetátu z predošlého pokusu v 60 ml dichlórmetánu sa pridá 20 ml metanolickeho roztoku hyd-



roxidu draselného (3 %-ný) a zmes sa mieša v atmosfére argónu počas 4 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridá 500  $\mu$ l kyseliny octovej, zriedi sa dichlórmetánom, organická fáza sa premyje vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa prekryštalizuje z dichlórmetánu. Výťažok 874 mg (83 %), t. t. 170-171 °C (rozklad);  $[\alpha]_D +68,9^\circ$  (c 0,52; CH<sub>3</sub>OH).

#### Príklad 8

##### 3,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trién-11-nitrát (8)

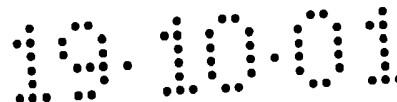
K roztoku 820 mg (2,46 mmol) 3,16 $\beta$ -diolu v 25 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá 2,26 g (8,62 mmol) trifenyľfosfínu a 325  $\mu$ l kyseliny mravčej. Potom sa k tomuto roztoku pri laboratórnej teplote pomaly prikvapá 1,34 ml (8,62 mmol) dietylazodikarboxylátu. Po pridani sa reakčná zmes mieša ešte počas 30 minút pri laboratórnej teplote, potom sa naleje do vody a produkt sa extrahuje do etylacetátu. Organická fáza sa premyje vodou a soľankou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa potom vyberie do 20 ml dichlórmetánu, k roztoku sa pridá 10 ml metanolickeho roztoku hydroxidu draselného (3 %-ný) a zmes sa mieša bez prístupu vzdušného kyslíka počas 2,5 hodiny pri laboratórnej teplote. Potom sa okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje sa dichlórmetánom (200 ml), premyje sa vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-acetón (gradient až do 4 : 1). Výťažok 704 mg (85 %) produktu vo forme peny;  $[\alpha]_D +71,4^\circ$  (c 0,50; CH<sub>3</sub>OH).

#### Príklad 9

##### 18 $\alpha$ -Homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

##### 3-Metoxy-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

K roztoku 7,41 g 3-metoxy-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10),16-tetraénu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pod ochranným ply-



nom pridá 6,6 g 9-borabicyklo[3.3.1]nonánu. Reakčná zmes sa potom mieša pri laboratórnej teplote až do úplného zreagovania a potom sa rozloží 75 ml vody. Po ukončení vývoja plynu sa pridá 45 ml 3 M roztoku hydroxidu sodného a za chladenia sa pomaly prikvapká 45 ml roztoku peroxidu vodíka (30 %-ný). Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa extrahuje etylacetátom. Chromatografia surového produktu na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (3 : 1) poskytne 6,03 g 3-metoxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, ktorý po kryštalizácii z metanolu tvorí bezfarebné kryštály, t. t. 109-111 °C;  $[\alpha]_D +71^\circ$  (c 1,02; chloroform).

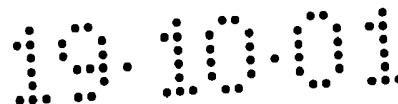
#### 18-Homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (9)

K suspenzii 2 g 3-metoxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu v 40 ml toluénu sa pod ochranným plynom prikvapká 26 ml roztoku diizobutylaluminiumhydridu (30 %-ný, obj.) v toluéne a zmes sa varí pod spätným chladičom do úplného ukončenia reakcie (približne 10 hodín). K ochladenej reakčnej zmesi sa pridá 10,6 ml etanolu a za chladenia opatrne 32 ml zriedenej (1 : 1) kyseliny chlorovodíkovej. Po extrakcii etylacetátom sa získa 1,85 g surového 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu. Kryštalizácia z etylacetátu poskytne 1,34 g bezfarebných kryštálov, t. t. 194-198 °C;  $[\alpha]_D +69^\circ$  (c 0,99; dioxán).

#### Príklad 10

#### 18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (10)

K roztoku 0,5 g 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu v 25 ml toluénu sa pridá 3,66 g trifenylfosfínu a 3,42 g kyseliny 4-nitrobenzoovej. K roztoku sa potom pomaly prikvapká 6,4 ml roztoku dietylazodikarboxylátu (40 %-ný roztok v toluéne). Po 48 hodinách pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes zriedi etylacetátom. Organická fáza sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a zahustí sa. Získaný produkt sa rozpustí v 30 ml me-



tanolu a k roztoku sa pridá 4,82 g uhličitanu draselného. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote, až kým sa zmydelnenie neukončí. Väčšina metanolu sa oddestiluje a odparok sa vyberie do etylacetátu. Roztok sa premyje roztokom chloridu sodného a vysuší sa nad síranom horečnatým. Po zahustení sa získa 0,45 g surového 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diolu. Kryštalizáciou z etylacetátu sa získa 0,26 g bezfarebných kryštálov, t. t. 210-213 °C;  $[\alpha]_D +67,4^\circ$  (c 1,01; dioxán).

#### Príklad 11

18a-Homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diylldiacetát

Zmes 1 g 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, 4 ml pyridínu, 4 ml acetanhydridu a 10 mg dimetylamínopyridínu sa nechá stáť cez noc. Potom sa naleje na ľad a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú roztokom síranu meďnatého (10 %-ný) a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušia sa nad síranom horečnatým. Získa sa 1,32 g 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diylldiacetátu vo forme bezfarebnej peny;  $[\alpha]_D +50^\circ$  (c 1,08; chloroform).

18a-Homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diylldiacetát

K zmesi 12 ml dichlórmetánu, 18 ml vody, 15 ml acetónu, 5,4 g hydrogenuhličitanu sodného a 12 mg tetra-*n*-butylamóniumhydrogensulfátu sa pridá 1,32 g 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diylldiacetátu. Po ochladení na teplotu 10 °C sa pridá postupne 11,1 g monopersulfátu draselného (Caroat<sup>®</sup>). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 10 °C počas 4,5 hodiny. Potom sa oddelia soli filtráciou cez fritu a organická fáza filtrátu sa oddelí. Vodná vrstva sa ešte raz extrahuje dichlórmetánom a spojené extrakty sa vysušia nad síranom horečnatým. Odparenie rozpúšťadla poskytne 1,73 g surového 9 $\alpha$ -hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diylldiacetátu. Ten sa rozpustí v 12 ml



dichlórmetánu, roztok sa ochladí na teplotu 10 °C a pridá sa k nemu 0,16 ml 70 %-nej kyseliny sírovej. Po ukončení reakcie sa k reakčnej zmesi pridá hydrogenuhličitan sodný a organická fáza sa oddelí. Po vysušení a odparení rozpúšťadla sa získa 1,33 g hnedého oleja, ktorý sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (3 : 1). Získa sa tak 0,63 g 18a-homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diyldiacetátu vo forme bezfarebnej peny;  $[\alpha]_D +123^\circ$  (c 1,02; chloroform).

18a-Homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol (11)

K roztoku 0,63 g 18a-homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diyldiacetátu v 50 ml metanolu sa pridá 4,72 g uhličitanu draselného a zmes sa mieša pri laboratórnej teplote až do úplného zmydelnenia. Väčšina metanolu sa potom oddestiluje a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Organický roztok sa premyje roztokom chloridu sodného a vysuší sa nad síranom horečnatým. Po zahustení sa získa 0,49 g 18a-homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diolu vo forme žltkastých kryštálov, t. t. 196-202 °C;  $[\alpha]_D +163^\circ$  (c 1; dioxán).

Príklad 12

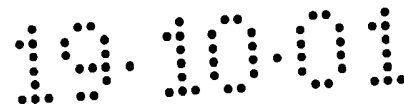
Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diyldiacetát

Z 19,9 g (55,82 mmol) estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diyldiacetátu sa pripraví 12,69 g (35,8 mmol; 64 %) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diyldiacetátu analogicky ako sa opisuje v príklade 11.

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol (12)

Z 12,5 g (35,26 mmol) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diyldiacetátu sa zmydelnením analogicky ako sa opisuje v príklade 11 získa 9,53 g (35,26 mmol; 99 %) estra-1,3,5(10),9(11)-



-tetraén-3,16 $\alpha$ -diolu vo forme takmer bezfarebných kryštálov. Kryštalizácia z etylacetátu poskytne bezfarebné kryštály, t. t. 237-2444 °C;  $[\alpha]_D -6^\circ$  (c 0,94; chloroform).

#### Príklad 13

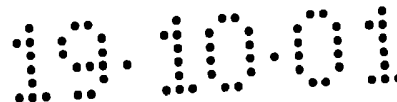
13 $\alpha$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3-Metoxy-17-tozylhydrazono-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién

Zmes 2,5 g (8,79 mmol) 3-metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-17-ónu a 1,96 g tozylhydrazidu sa varí počas 6 hodín pod spätným chladičom s 15 ml zmesi etanolu a ľadovej kyseliny octovej (4 : 1, obj./obj.). Ochladená reakčná zmes sa potom rozloží roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa nad síranom horečnatým. Získaný tmavohnedý olej sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (4 : 1). Získa sa 2,49 g bezfarebnej amorfnej tuhej látky;  $[\alpha]_D -58^\circ$  (c 0,99; dioxán).

3-Metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraén

K suspenzii 2,43 g (5,37 mmol) 3-metoxy-17-tozylhydrazono-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-triénu v 20 ml bezvodého terc-butylmetyléteru sa pomaly prikvapká 1,61 ml 10 M roztoku *n*-butyllítia v hexáne. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa k nej za chladenia prikvapká 50 ml nasýteného roztoku chloridu amónneho. Po oddelení organickej fázy sa vodná fáza extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušia sa nad síranom horečnatým. Surový produkt (2,1 g hnedého oleja) sa podrobí chromatografii na silikagéli, čím sa získa 0,81 g 3-metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraénu vo forme bezfarebného oleja;  $[\alpha]_D -6^\circ$  (c 0,94; chloroform).



### 3-Metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-16 $\alpha$ -ol

3-Metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraén (0,81 g; 3 mmol) sa rozpustí pod ochranným plynom v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu a k roztoku sa pridá 0,73 g 9-borabicyklo[3.3.1]nonánu. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote až do úplného zreagovania. Potom sa rozloží 15 ml vody. Po ukončení vývoja plynu sa pridá 7,8 ml 3 M roztoku hydroxidu sodného. Potom sa do reakčnej zmesi za chladenia pomaly prikvapká 7,8 ml 30 %-ného roztoku peroxidu vodíka, zmes sa mieša ešte počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a extrahuje sa etylacetátom. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (4 : 1), čím sa získa 604 mg 3-metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-16 $\alpha$ -olu vo forme bezfarebného oleja.

### 13 $\alpha$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (13)

3-Metoxy-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-16 $\alpha$ -ol (0,55 g) sa rozpustí pod ochranným plynom za horúca v 10 ml toluénu. K tomuto roztoku sa prikvapká zmes 2,3 ml diizobutylalumíniumhydridu a 5,5 ml toluénu a zmes sa varí pod spätným chladičom do úplného zreagovania (približne 4 hodiny). K ochladenej reakčnej zmesi sa pridá 2,1 ml etanolu a potom za chladenia opatrne 6 ml zriedenej (1 : 1) kyseliny chlorovodíkovej. Po extrakcii etylacetátom sa organická fáza premyje do neutrálnej reakcie a vysuší sa nad síranom horečnatým. Získa sa 362 mg 13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, ktorý po prekryštalizovaní z metanolu tvorí bezfarebné kryštály, t. t. 224-231 °C;  $[\alpha]_D +61^\circ$  (c 1,13; pyridín).

### Príklad 14

#### 9 $\beta$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

#### 3-Metoxy-17-tozylhydrazono-9 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trién

Pripraví sa analogicky ako sa opisuje v príklade 13. Je to bezfarebná pena.



### 3-Metoxy-9 $\beta$ -estra-1,3,5(10),16-tetraén

Pripraví sa analogicky ako v príklade 13. Je to bezfarebný olej.

### 3-Metoxy-9 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -ol

Pripraví sa analogicky ako v príklade 13. Je to bezfarebný olej.

### 9 $\beta$ -Estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (14)

Pripraví sa analogicky ako v príklade 13. Sú to bezfarebné kryštály, t. t. 140-145 °C;  $[\alpha]_D -91^\circ$  (c 0,98; dioxán).

## Príklad 15

### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ón

### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén

K 32 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu sa v ochrannej atmosfére pridajú 4 g hydridu sodného (80 %-ný v parafínovom oleji; 25,52 mmol). K tejto zmesi sa prikvapká roztok 7,67 g (26,97 mmol) 18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu v 40 ml tetrahydrofuránu. Po ukončení vývoja plynu sa pridá 13,84 g (80,91 mmol) benzylbromidu. Po ukončení reakcie sa reakčný roztok prikvapká pomaly do vody (cca 1 l). Extrakcia etylacetátom poskytne 14 g hnedého oleja. Chromatografiou na silikagéli sa získa 10,2 g (21,9 mmol; 81,3 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraénu vo forme bezfarebného oleja;  $[\alpha]_D +110^\circ$  (c 1,01; chloroform).

### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ -ol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén (10 g; 21,5 mmol) sa pod ochranným plynom rozpustí v 60 ml bezvodého tetrahydrofuránu a potom sa pridá 12,9 g (107,61 mmol) katecholboránu a 0,99 g (43,1 mmol) borohydridu lítneho. Po u-



končení reakcie sa reakčná zmes opatrne rozloží 100 ml vody, pridá sa 95 ml 3 N hydroxidu sodného a za chladenia sa prikvapká 95 ml 30 %-ného peroxidu vodíka. Zmes sa mieša ešte počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa extrahuje etylacetátom. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (4 : 1), čím sa získa 8,73 g (18,08 mmol; 84 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ -olu vo forme bezfarebnej peny;  $[\alpha]_D -48^\circ$  (c 0,96; chloroform).

#### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ón

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ -ol (0,89 g; 1,84 mmol) sa rozpustí v 20 ml dichlórmetánu a k roztočku sa pridá 0,98 g (4,6 mmol) pyridiniumchlorochromátu. Zmes sa mieša počas 4 hodín, potom sa zriedi tetrachlórmetánom a prefiltruje sa cez silikagél. Filtrát sa zahustí a odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (4 : 1). Získa sa tak 0,63 g (1,31 mmol; 71 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ónu vo forme bezfarebnej tuhej látky;  $[\alpha]_D +177^\circ$  (c 0,96; chloroform); IČ (vC=O): 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Príklad 16

##### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-ón

##### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén

Z 8,7 g (32,17 mmol) estra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diolu sa pripraví 12,83 g (28,47 mmol; 88 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraénu analogicky ako v príklade 15; bezfarebný olej;  $[\alpha]_D +96^\circ$  (c 1; chloroform).

##### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ -ol

Analogicky ako v príklade 15 sa z 12,74 g (28,27 mmol)



3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10),9(11)-tetraénu pripraví 9,43 g (20,2 mmol; 71 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ -olu vo forme bezfarebnej tuhej látky;  $[\alpha]_D$  -44° (c 1,02; chloroform).

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-ón (16)

Analogicky ako v príklade 15 sa z 3 g (6,4 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11 $\alpha$ -olu pripraví 1,91 g (4,09 mmol; 64 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-11-ónu;  $[\alpha]_D$  +197° (c 0,94; chloroform); IČ ( $\nu_{C=O}$ ): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

Príklad 17

9 $\alpha$ -Metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ón

Pod ochranným plynom sa do roztoku 0,8 g (7,13 mmol) *terc*-butoxidu draselného v 2,26 ml *terc*-butanolu prikvapká roztok 0,8 g (1,66 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ónu v 15,57 ml metyljodidu. Po 15 minútach sa reakčná zmes rozloží 50 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Extrakciou etylacetátom a odparením sa získa žltá pena, ktorá sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (7 : 1). Získa sa 0,6 g (1,21 mmol; 73 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ónu vo forme bezfarebnej peny;  $[\alpha]_D$  +216° (c 1,03; chloroform); IČ ( $\nu_{C=O}$ ): 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién

K zmesi 0,76 g (1,54 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trien-11-ónu a 5 ml trietylenglykolu sa pridá roztok 2,16 g (38,15 mmol) hydroxidu draselného v 15 ml trietylenglykolu a 1,54 g (30,8 mmol) hydrazínhydrátu. Vzniknutá



zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu 210 °C. Potom sa do zmesi pridá nasýtený roztok chloridu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, vodou a roztokom chloridu sodného. Po odparení sa surový produkt podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (14 : 1). Získa sa tak 0,66 g (1,37 mmol; 89 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-triénu vo forme bezfarebného oleja,  $[\alpha]_D +47^\circ$  (c 0,93; chloroform).

#### 9 $\alpha$ -Metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (17)

K roztoku 0,65 g (1,37 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-triénu v 20 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,65 g paládia na uhlí (10 % Pd) a zmes sa podrobí hydrogenácii. Po ukončení hydrogenácie sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa zahustí, čím sa získa 0,4 g (1,33 mmol; 97 %) 9 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, ktorý po prekryštalizovaní z metanolu tvorí bezfarebné kryštály, t. t. 210-215;  $[\alpha]_D +72^\circ$  (c 0,99; dioxán).

#### Príklad 18

#### 9 $\alpha$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

#### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-11-ón

Analogickým spôsobom ako v príklade 17 sa z 0,497 g (1,06 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)estra-1,3,5(10)-trién-11-ónu získa 0,379 g (0,78 mmol; 73 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metyl-estra-1,3,5(10)-trién-11-ónu vo forme bezfarebnej peny;  $[\alpha]_D +231^\circ$  (c 1,03; chloroform); IČ ( $\nu_{C=O}$ ): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién

Analogicky ako v príklade 17 sa z 0,715 g (1,48 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-11-ónu získa



0,458 g (0,98 mmol; 66 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metylestera-1,3,5(10)-triénu vo forme bezfarebného oleja;  $[\alpha]_D +61^\circ$  (c 1,16; chloroform).

9 $\alpha$ -Metylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (18)

Analogickým spôsobom ako v príklade 17 sa z 0,476 g (1,01 mmol) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-9 $\alpha$ -metylestera-1,3,5(10)-triénu získa 0,292 g (1 mmol; 99 %) 9 $\alpha$ -metylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, ktorý kryštalizáciou poskytuje bezfarebné kryštály, t. t. 182-186 °C;  $[\alpha]_D +77^\circ$  (c 0,99; dioxán).

Príklad 19

11 $\beta$ -Metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-11 $\beta$ -ol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-11-ón (0,6 g, 1,25 mmol) sa pod ochranným plynom rozpustí v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Získaný roztok sa ochladí na teplotu -15 °C a pridá sa k nemu 4,17 ml 3 M roztoku metylmagnéziumbromidu. Po úplnom zreagovaní sa pridá nasýtený roztok chloridu amónneho a zmes sa extrahuje etylacetátom. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (6 : 1), čím sa získa 0,59 g (1,18 mmol; 95 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-11 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-11 $\beta$ -olu vo forme bezfarebného oleja;  $[\alpha]_D -1^\circ$  (c 0,99; chloroform).

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\beta$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\alpha$ -metyl-18 $\alpha$ -homo-estra-1,3,5(10)-trién-11 $\beta$ -ol (0,5 g; 1 mmol) sa rozpustí pod ochranným plynom v dichlórmetáne a k roztoku sa pridá 1,75 g (2,4 ml; 15,3 mmol) trietylsilánu. Zmes sa ochladí na teplotu -10 °C a pridá sa

5,69 g (5 ml; 40 mmol) éterátu fluoridu boritého. Po ukončení reakcie sa zmes premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje sa. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (9 : 1). Získa sa 0,327 g (0,68 mmol; 58 %) 3,16 $\alpha$ -bis(benzyloxy)-11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-triénu vo forme bezfarebného oleja;  $[\alpha]_D^{20} +119^\circ$  (c 0,99; chloroform).

11 $\beta$ -Metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (19)

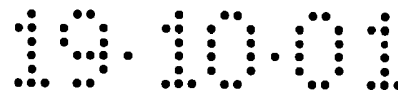
3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién (0,45 g; 0,93 mmol) sa rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu, k získanému roztoku sa pridá 0,45 g paládia na uhlí (10 % Pd) a hydrogenuje sa. Potom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, čím sa získa 0,264 g (0,87 mmol; 94 %) 11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu. Kryštalizácia z etylacetátu poskytne bezfarebné kryštály, t. t. 244-251 °C;  $[\alpha]_D^{20} +197^\circ$  (c 1,07; dioxán).

Príklad 20

11 $\beta$ -Metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (20)

K roztoku 0,1 g (0,33 mmol) 11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu v toluéne sa pridá 0,35 g (1,33 mmol) trifenylofosfínu a 0,22 g (1,33 mmol) kyseliny 4-nitrobenzoovej. Potom sa pomaly prikvapká 0,6 ml (1,33 mmol) roztoku dietylazodikarboxylátu (40 %-ný roztok v toluéne). Zmes sa zahrieva na teplotu 50 °C až do úplného zreagovania, potom sa zriedi etylacetátom a organická fáza sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokom chloridu sodného. Po vysušení nad síranom horečnatým a odparení sa získa surový produkt.

Takto získaný produkt sa rozpustí v 20 ml metanolu a k roztoku sa pridá 0,81 g (5,85 mmol) uhličitanu draselného. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote až do úplného zmydelnenia. Väčši-



na metanolu sa oddestiluje a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Extrakt sa premyje roztokom chloridu sodného a vysuší sa nad síranom horečnatým. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (2 : 1), čím sa získa 0,79 g (0,26 mmol; 78 %) 11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu, ktorý po kryštalizácii z etylacetátu tvorí bezfarebné kryštály, t. t. 175-188 °C;  $[\alpha]_D +148^\circ$  (c 0,95; dioxán).

#### Príklad 21

11 $\beta$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-11 $\beta$ -ol

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade 19. Bezfarebný olej;  $[\alpha]_D +2^\circ$  (c 0,92; chloroform).

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade 19. Bezfarebný olej;  $[\alpha]_D +112^\circ$  (c 1; chloroform).

11 $\beta$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (21)

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade 19. Kryštalizácia z terc-butylmetyléteru poskytne bezfarebné kryštály, t. t. 243-250 °C;  $[\alpha]_D +172^\circ$  (c 0,96; dioxán).

#### Príklad 22

11 $\beta$ -Metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (22)

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade 20. Kryštalizácia zo zmesi cyklohexán-etylacetát poskytne bezfarebné kryštály, t. t. 194-199 °C;  $[\alpha]_D +177^\circ$  (c 0,97; dioxán).

#### Príklad 23

11 $\beta$ -Etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\alpha$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-  
-11 $\beta$ -ol

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade  
19. Bezfarebný olej.

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\beta$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade  
19. Bezfarebný olej.

11 $\beta$ -Etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (23)

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade  
19. Bezfarebné kryštály, t. t. 242-255 °C;  $[\alpha]_D +140^\circ$  (c 0,99;  
pyridín).

Príklad 24

11 $\beta$ -Etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (23)

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade  
20. Bezfarebné kryštály, t. t. 152-156 °C;  $[\alpha]_D +148^\circ$  (c 0,95;  
dioxán).

Príklad 25

11 $\beta$ -Etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-11 $\beta$ -ol

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade  
19. Bezfarebný olej;  $[\alpha]_D -3^\circ$  (c 1; chloroform).

3,16 $\alpha$ -Bis(benzyloxy)-11 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade



19. Bezfarebný olej;  $[\alpha]_D +97^\circ$  (c 1; chloroform).

11 $\beta$ -Etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (25)

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade 19. Po kryštalizácii z etylacetátu tvorí bezfarebné kryštály, t. t. 245-250 °C;  $[\alpha]_D +104^\circ$  (c 1; dioxán).

Príklad 26

11 $\beta$ -Etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (26)

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako sa opisuje v príklade 20. Amorfná tuhá látka.

Príklad 27

11 $\beta$ -Metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

11 $\beta$ -Metoxy-17-tozylhydrazonoestra-1,3,5(10)-trién-3-ol

Zmes 6 ml etanolu, 4 ml ľadovej kyseliny octovej, 1 g (3,3 mmol) 3-hydroxy-11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-17-ónu a 0,7 g (3,8 mmol) hydrazidu kyseliny toluén-4-sulfónovej sa zohrieva na teplotu varu pod spatným chladičom. Po približne 5 hodinách varu sa reakčná zmes ochladí a produkt sa izoluje prikvapkaním do približne 100 ml vody. Voda obsiahnutá v surovom produkte sa odstráni azeotropickou destiláciou s *n*-hexánom. Získa sa 1,14 g (73 %) produktu.

11 $\beta$ -Metoxyestra-1,3,5(10),16-tetraén-3-ol

K roztoku 469 mg (1 mmol) 11 $\beta$ -metoxy-17-tozylhydrazonoestra-1,3,5(10)-trién-3-olu v 15 ml tetrahydrofuránu sa pod inertným plynom a za intenzívneho miešania pridá pri laboratórnej teplote 1 ml (10 mmol) roztoku *n*-butyllítia (10 M roztok v *n*-hexáne). Reakčný roztok sa zohreje až do refluxu. Po asi 10 minútach reakcie sa zmes ochladí a prikvapká sa 20 ml nasýte-



ného roztoku chloridu amónneho a 30 ml etylacetátu. Organická fáza sa premyje soľankou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (1 : 1). Výťažok produktu je 170 mg (60 %).

#### 11 $\beta$ -Metoxy-3-trietylsilyloxyestra-1,3,5(10),16-tetraén

K 284 mg (1 mmol) 11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-olu v 10 ml *terc*-butylmetyléteru a 1 ml pyridínu sa pridá 0,6 ml trietylbrómsilánu. Po 1 hodine sa k reakčnej suspenzii pridá 30 ml vody. Organická fáza sa oddelí, premyje sa, vysuší sa a zahustí sa vo vákuu. Takto získaný olejovitý produkt sa ihneď použije v ďalšom reakčnom stupni (hydroborácii). Výťažok 380 mg (95 %).

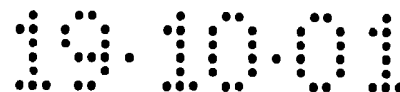
#### 11 $\beta$ -Metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (27)

K roztoku 380 mg (0,95 mmol) 11 $\beta$ -metoxy-3-trietylsilyloxyestra-1,3,5(10),16-tetraénu v 20 ml tetrahydrofuránu sa v atmosfére inertného plynu pridá 464 mg (3,8 mmol) 9-borabicyklo-[3.3.1]nonánu a vzniknutý roztok sa mieša pri laboratórnej teplote do úplného zreagovania. Potom sa prikvapká 5 ml vody. Po ukončení vývoja plynu sa prikvapká 2 ml 5 N roztoku hydroxidu sodného a 2 ml 30 %-ného peroxidu vodíka. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a vzniknutý produkt sa extrahuje etylacetátom. Získaný surový produkt sa prečistí chromatografiou v sústave *n*-hexán-chloroform-metanol (45 : 45 : 10) a prekryštalizuje sa zo zmesi etylacetát-*n*-hexán. Získaný produkt (230 mg; 80 %) tvorí bezfarebné kryštály, *t.* t. 212-222 °C;  $[\alpha]_D^{20} +101^\circ$  (*c* 0,53; dioxán).

#### Príklad 28

#### 11 $\beta$ -Metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (28)

K roztoku 229 mg (0,76 mmol) 11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu v 30 ml toluénu sa pridá 1,8 g (6,8 mmol) trife-



nylfosfínu a 1,14 g (6,8 mmol) kyseliny 4-nitrobenzoovej. Potom sa prikvapká 2,7 ml (6,8 mmol) roztoku dietylazodikarboxylátu (40 %-ný roztok v toluéne). Zmes sa nechá reagovať počas 24 hodín pri laboratórnej teplote, potom sa zriedi etylacetátom a organická fáza sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa zahustí, produkt sa vyberie do metanolu, k roztoku sa pridá 2,5 g uhličitanu draselného a vzniknutá suspenzia sa zohrieva na teplotu varu pod spatným chladičom až do úplného zmydelnenia. Väčšina metanolu sa oddestiluje a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Extrakt sa premyje vodou a roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa odparí. Kryštalizáciou zo zmesi chloroform-cyklohexán sa získa 195 mg (85 %) takmer bezfarebných kryštálov, t. t. 195-200 °C;  $[\alpha]_D^{25} +86^\circ$  (c 1,18; dioxán).

#### Príklad 29

11 $\beta$ -Fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

11 $\beta$ -Fenyl-17-tozylhydrazonoestra-1,3,5(10)-trién-3-ol

3-Hydroxy-11 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-17-ón (590 mg; 1,71 mmol) sa podrobí reakcii s hydrazidom kyseliny toluén-4-sulfónovej. V tomto prípade vypadne časť produktu z reakčného roztoku po ochladení. Tuhá látka sa odsaje, premyje sa etanolom a vysuší sa. Získa sa 450 mg (51 %) žltkastého kryštalického produktu. Ďalšia časť produktu (303 mg; 38 %), ktorá je obsiahnutá v materských lúhoch, sa môže získať extrakciou a zodpovedajúcim chromatografickým spracovaním.

11 $\beta$ -Fenylestra-1,3,5(10),16-tetraén-3-ol

11 $\beta$ -Fenyl-17-tozylhydrazonoestra-1,3,5(10)-trién-3-ol (515 mg; 1 mmol) sa podrobí reakcii s 1 ml (10 mmol) roztoku n-butyllítia analogicky ako sa opisuje v príklade 28. Získa sa 450 mg surového produktu, ktorý sa použije v nasledovnom stupni prípravy trietylsilyléteru.



### 11 $\beta$ -Fenyl-3-trietylsilylestra-1,3,5(10),16-tetraén

11 $\beta$ -Fenylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (surový produkt) sa prevedie na trietylsilyléter analogicky ako sa opisuje v príklade 28. Produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (6 : 1) a roztok sa zahustí vo vákuu. Výťažok 320 mg olejovitej látky (72 % vzťahované na 515 mg 11 $\beta$ -fenyl-17-tozylhydrazonoestra-1,3,5(10)-trien-3-olu).

### 11 $\beta$ -Fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (29)

Hydroborácia 320 mg (0,72 mmol) 11 $\beta$ -fenyl-3-trietylsilylestra-1,3,5(10),16-tetraénu sa uskutoční analogicky ako sa opisuje v príklade 27. Izolácia, chromatografia na silikagéli v sústave toluén-etylacetát (70 : 30) a kryštalizácia z metanolu poskytne 183 mg (73 %) produktu, t. t. 254-261 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -103° (c 0,09; dioxán).

### Príklad 30

### 11 $\beta$ -Fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (30)

Inverzia 16-hydroxylovej skupiny sa uskutoční spôsobom opísaným v príklade 28. Z 36 mg (0,1 mmol) 11 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diolu sa po chromatografii na silikagéli v sústave toluén-etylacetát (70 : 30) po kryštalizácii z toluénu získa 25 mg (69 %) bezfarebných kryštálov, t. t. 241-247 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -103° (c 0,09; dioxán).

### Príklad 31

### 16 $\alpha$ -Etinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol

### 3-Hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-16-ón

18a-Homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (2,4 g) sa rozpustí v 60 ml acetónu s prídavkom 2,5 ml dichlórmetánu. Vzniknu-

tý roztok sa ochladí na teplotu 10 °C a prikvapká sa k nemu 4,2 ml kyseliny chrómsírovej (8 mol/l CrO<sub>3</sub>). Po ukončení reakcie sa k reakčnej zmesi pridá roztok hydrogensiričitanu sodného a väčšina acetónu sa oddestiluje. K zvyšku sa pridá približne 100 ml vody a vypadnutý steroidný produkt sa odsaje. Po vysušení sa získa 2,02 g 3-hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-16-ónu vo forme bezfarebných kryštálov, t. t. 264-266 °C; [α]<sub>D</sub> -115° (c 0,743; pyridín).

#### 16α-Etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16β-diol (31)

Pri teplote približne 0 °C sa nasýti 30 ml tetrahydrofuránu acetylénom. Potom sa k tomuto roztoku pridá za chladenia a miešania 3,4 ml (8,4 mmol) roztoku *n*-butyllítia (2,5 M v toluéne). Teplota by mala byť asi 0 °C. K takto pripravenej suspenzii acetylidu lítneho sa pridá roztok 141 mg (0,5 mmol) 3-hydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-16-ónu v 10 ml tetrahydrofuránu. Po 30 minútach reakcie pri teplote približne 0 °C sa reakčný roztok rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Po oddestilovaní tetrahydrofuránu sa odparok vyberie do toluénu, fázy sa oddelia a organická fáza sa premyje vodou. Surový produkt sa získa zahustením roztoku vo vákuu a prečistí sa chromatografiou na silikagéli v sústave toluén-acetón (7 : 1). Následná kryštalizácia z toluénu poskytne 131 mg (85 %) kryštalického produktu, t. t. 197-202 °C; [α]<sub>D</sub> +100° (c 1,06; dioxán).

#### Príklad 32

#### 16β-Etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16α-diol (32)

Príprava 16β-etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16α-diolu sa uskutoční analogicky ako sa opisuje v príklade 31. Zvýšením teploty na laboratórnu teplotu sa získa väčší podiel 16β-etynylového produktu, ktorý sa môže izolovať chromatografiou na silikagéli v sústave cyklohexán-etylacetát (3 : 1); výtazok 20 %, t. t. 213-219 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +48° (c 1,04; dioxán).

## Príklad 33

11 $\beta$ -Fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol a 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol

11 $\beta$ -Fluór-7 $\alpha$ -metylestr-4-én-3,17-dión

K suspenzii 15,2 g (79,8 mmol) jodidu meďného v 70 ml suchého tetrahydrofuránu ochladenej na teplotu 0 °C sa pridá 28,7 g (330 mmol) bromidu lítneho a 27,8 ml DMPU. Zmes sa mieša najskôr počas 30 minút pri teplote 0 °C a potom sa ochladí na teplotu -30 °C. Za miešania sa pridá 52 ml roztoku metylmagnéziumbromidu v dietyléteri (3 M roztok). Zmes sa mieša počas ďalších 30 minút a potom sa k sivo sfarbenej suspenzii pridá roztok 10,0 g (34,7 mmol) 11 $\beta$ -fluórestra-4,6-dién-3,17-diónu, 24,3 ml DMPU a 23 ml trimetylsilylchloridu v 60 ml dichlórmetánu. Po pridaní sa reakčná zmes mieša ešte počas 1,5 hodiny pri teplote medzi -30 °C až -10 °C, chladiaci kúpeľ sa odstráni a pri laboratórnej teplote sa k reakčnému roztoku opatrne za intenzívneho miešania pridá 35 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho až do odstránenia medi a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave hexán-etylacetát (gradient až do 1 : 1). Výťažok 3,1 g (30 %).

11 $\beta$ -Fluór-3-hydroxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-17-ón

K 8,3 g (27,2 mmol) 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metylestr-4-én-3,17-diónu v 260 ml acetonitrilu sa pridá 7,0 g (31,3 mmol) bromidu meďného a reakčná zmes sa mieša počas 7 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa k reakčnému roztoku pridá etylacetát, organická fáza sa premyje vodným roztokom chloridu amónneho, roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a nakoniec vodou, a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave toluén-etylacetát (gradient do 7 : 3). Výťažok 3,3 g (40 %);  $[\alpha]_D +166,8^\circ$  (c 0,5; metanol).

3-Acetyloxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-17-ón

11 $\beta$ -Fluór-3-hydroxy-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-17-ón  
(3 g; 9,9 mmol) v 12 ml pyridínu sa nechá stáť so 6 ml aceta-  
nhydridu pri laboratórnej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes  
naleje za miešania do ľadovej vody. Vypadnutá zrazenina sa odsa-  
je a vyberie sa do etylacetátu. Organická fáza sa premyje zrie-  
denou kyselinou chlorovodíkovou a vodou a vysuší sa nad síranom  
sodným. Získa sa 3,4 g produktu, ktorý je dostatočne čistý na  
ďalšie použitie.

### 3-Acetyloxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10),16-tetraén

K roztoku 2,7 g (7,9 mmol) 3-acetyloxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metyl-  
estra-1,3,5(10)-trién-17-ónu v 40 ml suchého dichlórmetánu sa  
pridá 3,8 g (18,4 mmol) 2,6-di-terc-butyl-4-metylpyridínu, zmes  
sa ochladí pod ochranným plynom (argón) na teplotu 0 °C a za  
miešania sa prikvapká 2,64 ml (16 mmol) anhydridu kyseliny tri-  
fluórmetánsulfónovej. Potom sa odstráni chladiaci kúpeľ a zmes  
sa mieša ešte počas 1,5 hodiny pri laboratórnej teplote. Pridá  
sa etylacetát, organická fáza sa premyje vodou a vysuší sa nad  
síranom sodným. K roztoku surového produktu (6,0 g) v 15 ml di-  
metylformamidu sa pridá pri laboratórnej teplote 5,72 ml tribu-  
tylamínu, 0,11 g (0,15 mmol) bis(acetáto)bis(trifenylfosfín)-  
paládia a 0,61 ml kyseliny mravčej a zmes sa mieša pod argónom  
počas 30 minút pri teplote kúpeľa 60 °C. Potom sa zmes rozloží  
ľadovou vodou, extrahuje sa etylacetátom, organická fáza sa pre-  
myje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, a vysuší sa  
nad síranom sodným. Surový produkt sa chromatografuje na silika-  
géli v sústave heptán-acetón (gradient do 9 : 1). Výťažok 1,71 g  
(66 %).

### 11 $\beta$ -Fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol (33a)

K roztoku 1,67 g (5,22 mmol) 3-acetyloxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -me-  
tylestra-1,3,5(10),16-tetraénu v 30 ml DMSO a 2,4 ml vody sa pri  
teplote 0 °C za miešania pridá po častiach 1,36 g N-bróm-  
sukcínimidu. Po pridaní sa odstráni chladiaci kúpeľ a zmes sa  
mieša ešte počas 45 minút pri laboratórnej teplote. Potom sa re-

akčná zmes naleje do ľadovej vody, extrahuje sa etylacetátom a organická fáza sa premyje vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový brómhydrín (2,3 g) sa rozpustí v suchom tetrahydrofuráne a k roztoku sa pridá 5 ml (18,6 mmol) tributylcínhydridu a prvá dávka AIBN (celkove 200 mg; dávky na špičku špachtle v priebehu celej reakcie). Reakčná zmes sa mieša počas 10 hodín pri teplote kúpeľa 80 °C pod argónom, potom sa zriedi etylacetátom, organická fáza sa premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a vodou, a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa zmydelní 2,0 g uhličitanu draselného v 50 ml metanolu a 5 ml dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 1,5 hodiny pod argónom a potom sa naleje do ľadovej vody. Po okyslení zriedenou kyselinou chlorovodíkovou sa produkt extrahuje do etylacetátu. Organická fáza sa premyje vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave chloroform-*tert*-butylmetyléter (gradient do 95 : 5). Výťažok 1,16 g (75 %), t. t. 239-240 °C (rozklad);  $[\alpha]_D +96,8^\circ$  (c 0,51; metanol).

#### 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol (33b)

K roztoku 0,60 g (2,0 mmol) 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diolu v 20 ml suchého tetrahydrofuránu sa pridá 1,82 g (6,9 mmol) trifenylfosfínu a 0,26 ml kyseliny mravčej. K tomuto roztoku sa pod argónom pri laboratórnej teplote prikvapká za miešania 1,10 ml DEAD. Po 30 minútach sa reakčná zmes rozloží vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave dichlórmetán-etylacetát (gradient do 95 : 5). Takto získané formiáty sa rozpustia v 15 ml dichlórmetánu, pridá sa 7,5 ml 3 %-ného metanolického roztoku hydroxidu sodného a zmes sa nechá stáť počas 2 hodín pod argónom pri laboratórnej teplote. Potom sa zmes rozloží vodnou kyselinou octovou, extrahuje sa etylacetátom, organická fáza sa premyje vodou a vysuší sa nad síranom sodným. Surový produkt sa prečistí kryštalizáciou zo zmesi acetón-hexán. Výťažok 0,45 g (75 %), t. t. 221-222 °C (rozklad);  $[\alpha]_D +104,2^\circ$  (c 0,52; metanol).

Analogicky ako sa opisuje v príkladoch 3 a 4 sa pripravujú nasledovné zlúčeniny:

7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol, t. t. 239-241 °C  
(acetón-hexán);

• 7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol, t. t. 171-173 °C  
(acetón-hexán);

• 7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol, amorfný;

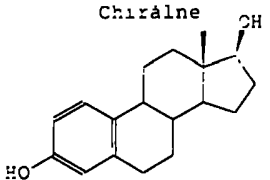
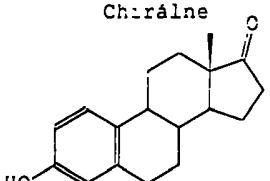
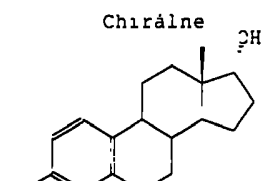
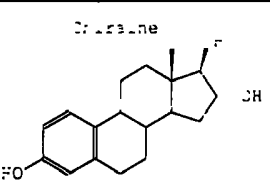
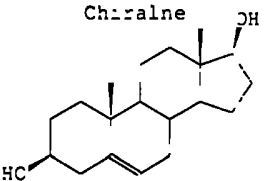
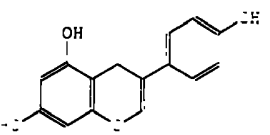
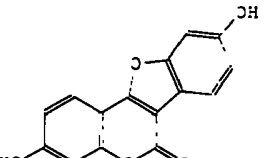
7 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol, t. t. 192-193 °C  
(acetón-hexán);

7 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol, amorfný;

7 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol, t. t. 187-189 °C  
(acetón-hexán);

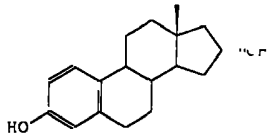
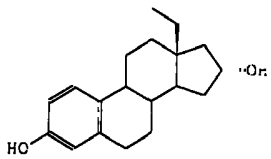
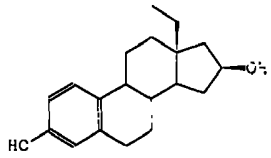
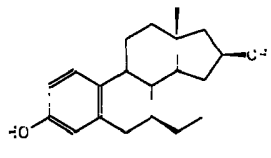
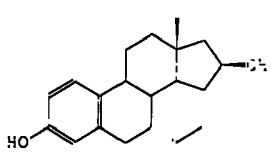
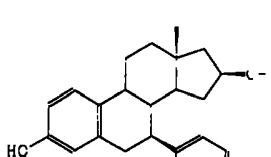
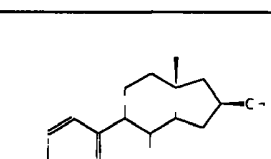
7 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol, t. t. 156-157 °C  
(dichlórmetán-hexán);

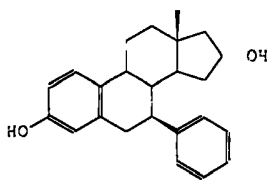
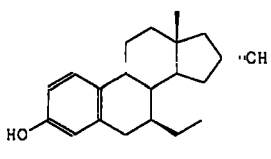
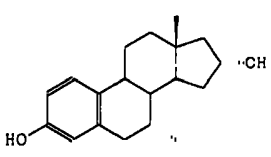
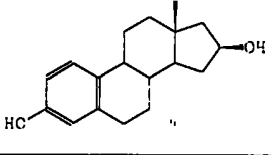
Tabuľka 1

Estrógen	Štruktúra	hER $\alpha$ RBA*	hER $\beta$ RBA*	ER $\beta$ / ER $\alpha$	Potkania maternica	Potkania prostata	Prost.ER/ mater.ER
Estradiol	Chirálna 	100	100	1	100	100	1
Estrón	Chirálna 	60	37	0,6	3	2	0,8
17 $\alpha$ - estradiol	Chirálna 	58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol	Chirálna 	14	21	1,5	4	20	5
5-Anaro- sténdiol	Chirálna 	6	17	3	0,1	5	50
Genisteín		5	36	7	0,1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1,3	24	18

\* Kuiper a spol., Endocrinology 138, 863-870 (1996)

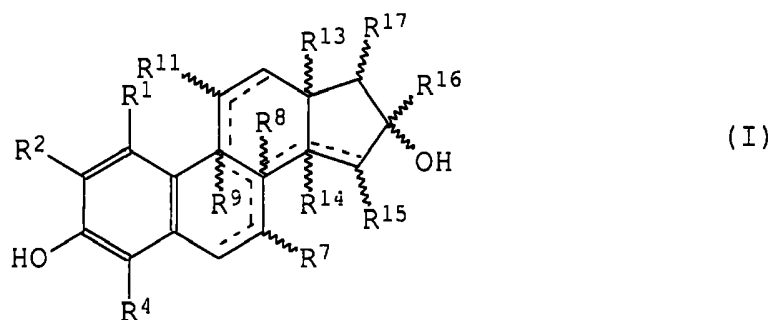
Tabuľka 2

Zlúčenina alebo príklad	Štruktúra	ER(RBA) Potkania maternica	ER(RBA) Potkania prostata	50%-ná ochrana kosti [µg/zviera]	50%-ná stimulácia maternice [µg, zviera]
16α-Estradiol		9	50	3	30
9		5,3	59		
10		1	13		
7β-Etylestra- -1,3,5(10)- -trién-3,16β- -diol		0,2	2		
7α-Etylestra- -1,3,5(10)- -trién-3,16β- -diol		11	143		
7β-Fenylestra- -1,3,5(10)- -trién-3,16β- -diol		0,7	14		
7α-Fenylestra- -1,3,5(10)- -trién-3,16β- -diol		2,9	9		

Zlúčenina alebo príklad	Štruktúra	ER(RBA) Potkania maternica	ER(RBA) Potkania prostata	50%-ná ochrana kosti [µg/zviera]	50%-ná stimulácia maternice [µg/zviera]
7β-Fenylestra- -1,3,5(10)- -trién-3,16α- -diol		0,2	1,3		
7β-Etylestra- -1,3,5(10)- -trién-3,16α- -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-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-triénové deriváty všeobecného vzorca I



kde substituenty  $R^1$  až  $R^{17}$  nezávisle od seba majú nasledovný význam:

- $R^1$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;
- $R^2$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;
- $R^4$  je atóm halogénu, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;
- $R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo hetero-

arylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

R<sup>8</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo kyanoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>9</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo netercarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

R<sup>13</sup> je metylová skupina v polohe  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\beta$ ;

a buď

R<sup>14</sup> je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

R<sup>15</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetve-

ná, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jedncu alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina), alebo atóm vodíka;

alebo

$R^{14}$  a  $R^{15}$  spoločne tvoria  $14\alpha,15\alpha$ -metylénovú alebo  $14\beta,15\beta$ -metylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu;

$R^{16}$  je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluór-metylová skupina alebo pentafluóretylová skupina, kyanometylová skupina, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

$R^{17}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (----) v kruhoch B, C a D značia prípadnú jednu alebo viacero dvojitých väzieb a vlnovky (~~~~) značia, že substituent môže byť v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

s výnimkou nasledovných zlúčenín:

estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),7-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),7-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,

16 $\alpha$ -etinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol, a

16 $\beta$ -etinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1, kde substituenty R<sup>1</sup> až R<sup>11</sup> nezávisle od seba majú nasledovný význam:

R<sup>1</sup> je atóm fluóru, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>2</sup> je atóm fluóru, hydroxylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>4</sup> je atóm fluóru, metylová skupina, etylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

R<sup>7</sup> je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina alebo izopropylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , prípadne substituovaný arylový zvyšok, trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

R<sup>8</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>9</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metoxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , fenyllová skupina alebo 3-metyltien-2-yllová skupina v polohe  $\alpha$

alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

$R^{13}$  je metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  alebo etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a buď

$R^{14}$  je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

$R^{15}$  je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo atóm vodíka;

alebo

$R^{14}$  a  $R^{15}$  spoločne tvoria  $14\alpha, 15\alpha$ -metylénovú alebo  $14\beta, 15\beta$ -metylénovú skupinu;

$R^{16}$  je metylová skupina, etylová skupina, etinylová skupina, propinylová skupina, alebo trifluórmetylová skupina;

$R^{17}$  je atóm fluóru v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (----) v kruhoch B, C a D značia prípadnú ďalšiu dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 9 a 11.

3. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; pričom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

4. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetyllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; pričom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

5. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^{15}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina); pričom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

6. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsa-

hujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetyllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; pričom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

7. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

$R^{15}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metyllová skupina, etyllová skupina, propyllová skupina, izopropyllová skupina); pričom

$R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

8. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetyllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heterocarylový zvyšok; a

$R^{15}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metyllová skupina, etyllová skupina, propyllová skupina, izopropyllová skupina); pričom

$R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

9. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

$R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heterocarylový zvyšok;

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetyllová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok; a

$R^{15}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metyllová skupina, etyllová skupina, propyllová skupina, izopropyllová skupina); pričom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$  a  $R^{17}$  sú atómy vodíka.

10. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že prerušované čiary (----) značia jednu alebo viacero konjugovaných dvojitých väzieb.

11. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 6 a 7.

12. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 7 a 8.

13. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 8 a 9.

14. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 9 a 11.

15. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 8 a 14.

16. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 11 a 12.

17. Zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojitú väzbu medzi atómami uhlíka 14 a 15.

18. Zlúčeniny podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojité väzby medzi atómami uhlíka 6 a 7 a medzi atómami uhlíka 8 a 9.

19. Zlúčeniny podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojité väzby medzi atómami uhlíka 8 a 9 a medzi atómami uhlíka 14 a 15.

20. Zlúčeniny podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojité väzby medzi atómami uhlíka 6 a 7, medzi atómami uhlíka 8 a 9 a medzi atómami uhlíka 11 a 12.

21. Zlúčeniny podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojité väzby medzi atómami uhlíka 6 a 7, medzi atómami uhlíka 8 a 9 a medzi atómami uhlíka 14 a 15.

22. Zlúčeniny podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že majú dvojité väzby medzi atómami uhlíka 6 a 7, medzi atómami uhlíka 8 a 9, medzi atómami uhlíka 11 a 12 a medzi atómami uhlíka 14 a 15.

23. Zlúčeniny podľa nárokov 1 až 22, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že jedna alebo obe hydroxylové skupiny na atónoch uhlíka

3 a 16 sú esterifikované alifatickou alebo aromatickou karboxylovou kyselinou alebo  $\alpha$ - alebo  $\beta$ -aminokyselinou.

24. Zlúčeniny podľa nároku 1, a to:

14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 estra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
 17 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylénestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 estra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
estra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
17 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metyléneestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metyléneestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metyléneestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -etylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -propylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropenylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -metoxyestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -tiometylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -kyanometylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -etylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -propylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropenylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -fenylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -metoxyestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -tiometylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\beta$ -kyanometylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
7 $\alpha$ -etylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -propylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropenylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenylestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metoxyestestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

7 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -kyanometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -kyanometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -etylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -alylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,

15 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -propylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -alylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -metoxyestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -trifluórmetyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -pentafluóretyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\mu$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\beta$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

7 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\alpha$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -fenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
7 $\beta$ -kyanometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,

15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenyl-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
 17 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
 -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-  
 -3,16 $\alpha$ -diol,

18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-  
 -3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ ,15 $\beta$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(14)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenyl-8 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-2,3,16 $\alpha$ -triol,  
 17 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 18a-homo-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-3,16 $\beta$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
 -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10),8(9)-tetraén-  
 -3,16 $\beta$ -diol,  
 18a-homo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -metylén-7-fenylestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-  
 -3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\alpha$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

15 $\alpha$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\beta$ -metyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -etyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -propyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -alyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -izopropenyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -metoxy-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\beta$ -tiometyl-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
-diol,  
15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
-diol,  
15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,

15 $\alpha$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
 -diol,  
 15 $\alpha$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
 -diol,  
 15 $\alpha$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\alpha$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
 -diol,  
 15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -  
 -diol,  
 15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 15 $\beta$ -metyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -etyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -propyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -alyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -izopropyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
 -diol,  
 15 $\beta$ -izopropenyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -  
 -diol,  
 15 $\beta$ -metoxy-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 15 $\beta$ -tiometyl-11 $\beta$ -fluór-7 $\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -(3-metyltien-2-yl)estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,

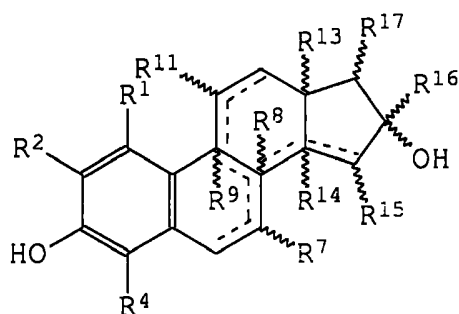
11 $\beta$ -(3-metyltien-2-yl)estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 14 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 14 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -vinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -vinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -vinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -vinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -etinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -etinylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -etiny-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 9 $\alpha$ -metylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 9 $\alpha$ -metylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 9 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 9 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -metyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ -etyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimetylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dimetylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,

$7\alpha, 11\beta$ -dimetyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\alpha, 11\beta$ -dimetyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 16 $\beta$ -etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 16 $\alpha$ -etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 $7\alpha$ -metyl-16 $\beta$ -etynylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\alpha$ -metyl-16 $\alpha$ -etynylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 $7\alpha$ -metyl-16 $\beta$ -etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\alpha$ -metyl-16 $\alpha$ -etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metyl-16 $\beta$ -etynylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 11 $\beta$ -metyl-16 $\alpha$ -etynylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 11 $\beta$ -metyl-16 $\beta$ -etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol, a  
 11 $\beta$ -metyl-16 $\alpha$ -etynyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol.

25. Zlúčeniny podľa nároku 24, a to:

$7\alpha$ -fluórestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 $7\alpha$ -metylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 18a-homo-estra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\alpha$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 $7\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 $7\beta$ -fenylestra-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\alpha$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol,  
 $7\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\alpha$ -diol,  
 $7\beta$ -etylestera-1,3,5(10)-trién-3,16 $\beta$ -diol.

26. Použitie 3,16-dihydroxyestra-1,3,5(10)-triénových derivátov všeobecného vzorca I'



(I')

kde substituenty  $R^1$  až  $R^{17}$  nezávisle od seba majú nasledovný význam:

$R^1$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;

$R^2$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;

$R^4$  je atóm halogénu, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkylcová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;

$R^7$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylcová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

$R^8$  je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo kyanoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

$R^9$  je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

$R^{11}$  je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;

$R^{13}$  je metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a buď

$R^{14}$  je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

$R^{15}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina),

alebo atóm vodíka;

alebo

$R^{14}$  a  $R^{15}$  spoločne tvoria  $14\alpha,15\alpha$ -metylénovú alebo  $14\beta,15\beta$ -metylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu;

$R^{16}$  je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina alebo pentafluóretylová skupina, kyanometylová skupina, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

$R^{17}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (----) v kruhoch B, C a D značia prípadnú jednu alebo viacero dvojitéch vazieb a vlnovky (~~~~) značia, že substituent môže byť v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

na prípravu liečebného prostriedku na terapiu ochorení a stavov spôsobených deficitom estrogénu u mužov aj u žien.

27. Použitie podľa nároku 26 na terapiu perimenopauzálnych a postmenopauzálnych ťažkostí.

28. Použitie podľa nároku 26 na terapiu periandropauzálnych a postandropauzálnych ťažkostí.

29. Použitie podľa nároku 27 na profylaxiu a terapiu návalov horúčavy, porúch spánku, dráždivosti, kolísania nálady, inkontinencie, vaginálnej atrofie a psychických ťažkostí spôsobených hormonálnym deficitom.

30. Použitie podľa nároku 29 na profylaxiu a terapiu ochorení urogenitálneho traktu.
31. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu žalúdočných a črevných ochorení.
32. Použitie podľa nároku 31 na profylaxiu a terapiu vredov a hemoragických diatéz v zažívacom trakte.
33. Použitie podľa nároku 32 na profylaxiu a terapiu neoplazií.
34. Použitie podľa nároku 26 na *in vitro* terapiu mužskej neplodnosti.
35. Použitie podľa nároku 26 na *in vivo* terapiu mužskej neplodnosti.
36. Použitie podľa nároku 26 na *in vitro* terapiu ženskej neplodnosti.
37. Použitie podľa nároku 26 na *in vivo* terapiu ženskej neplodnosti.
38. Použitie podľa nároku 26 na substitučnú hormonálnu terapiu (HRT).
39. Použitie podľa nároku 26 na terapiu ťažkostí spôsobených hormonálnym deficitom pri chirurgicky, medikamentózne alebo inak spôsobenej dysfunkcii ovárií.
40. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu úbytku kostnej hmoty spôsobeného hormonálnym deficitom.
41. Použitie podľa nároku 40 na profylaxiu a terapiu osteoporó-

zy.

42. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu kardiovaskulárnych ochorení.

43. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu cievnych ochorení.

44. Použitie podľa nároku 43 na profylaxiu a terapiu aterosklerózy.

45. Použitie podľa nároku 43 na profylaxiu a terapiu neointimálnych hyperplazií.

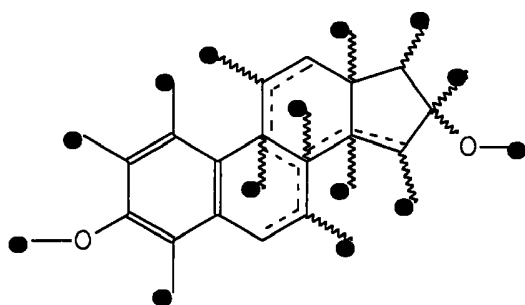
46. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu neurodegeneratívnych ochorení spôsobených hormonálnym deficitom.

47. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu Alzheimerovej choroby a hormonálnym deficitom spôsobených porúch pamäti a schopnosti učiť sa.

48. Použitie podľa nároku 26 na terapiu zápalových ochorení a chorôb imunitného systému.

49. Použitie podľa nároku 26 na profylaxiu a terapiu benígnej hyperplazie prostaty (BPH).

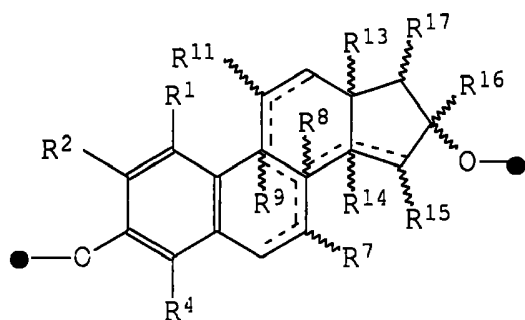
50. Použitie čiastkovej štruktúry všeobecného vzorca II



(II)

ako súčasti celkovej štruktúry zlúčenín, ktoré sa vyznačujú dissociáciou v prospech estrogénneho pôsobenia na kosti v porovnaní s účinkom na maternicu.

51. Použitie čiastkovej štruktúry všeobecného vzorca II' podľa nároku 50



(II')

kde substituenty  $R^1$  až  $R^{17}$  nezávisle od seba majú nasledovný význam:

- $R^1$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, metylová skupina, trifluórmetylová skupina, metoxylová skupina, etoxylová skupina, alebo atóm vodíka;
- $R^2$  je atóm halogénu, hydroxylová skupina, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;
- $R^4$  je atóm halogénu, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina, pentafluóretylová skupina, priama

- alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka;
- R<sup>7</sup> je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxylová skupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;
- R<sup>8</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo kyanoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;
- R<sup>9</sup> je atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;
- R<sup>11</sup> je nitrooxyskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , hydroxylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , merkaptoskupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , chlórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina obsahujúca až 10 atómov uhlíka, priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená alkoxy- alebo alkyltioskupina obsahujúca až 6 atómov uhlíka, prípadne substituovaný arylový alebo heteroarylový zvyšok, alebo atóm vodíka;
- R<sup>13</sup> je metylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , etylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , trifluórmetylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , alebo pentafluóretylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a buď

$R^{14'}$  je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

a

$R^{15'}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, ktorá môže byť prerušená jedným alebo viacerými atómami kyslíka alebo síry, jednou alebo viacerými sulfoxidovými alebo sulfónovými skupinami alebo iminoskupinami  $=NR^{15}$  ( $R^{15}$  je atóm vodíka, metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropyllová skupina), alebo atóm vodíka;

alebo

$R^{14'}$  a  $R^{15'}$  spoločne tvoria  $14\alpha,15\alpha$ -metylénovú alebo  $14\beta,15\beta$ -metylénovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma atómami halogénu;

$R^{16'}$  je priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, trifluórmetylová skupina alebo pentafluóretylová skupina, kyanometylová skupina, alebo atóm vodíka v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ ;

$R^{17'}$  je atóm halogénu v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ , priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená, prípadne čiastočne alebo úplne fluorovaná alkylová skupina v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$  obsahujúca až 10 atómov uhlíka, atóm vodíka alebo hydroxylová skupina;

pričom prerušované čiary (---) v kruhoch B, C a D značia prí-

padnú jednu alebo viacero dvojitéch väzieb a vlnovky ( ~~~~~ ) značia, že substituent môže byť v polohe  $\alpha$  alebo  $\beta$ .

52. Farmaceutické kompozície, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahujú aspoň jednu zlúčeninu podľa jedného z nárokov 1 až 25 spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.