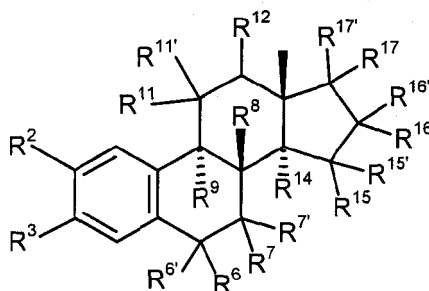


K I V O N A T

8 β -hidrokarbil-szubsztituált ösztatriének mint szelektív

hatású ösztrogének, alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány új, (I) általános képletű 8 β -szubsztituált ösztatriénekre vonatkozik,



(I)

mely képletben R^2 , R^3 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, R^{17} és $R^{17'}$ jelentése a leírásban megadott és R^8 egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részlegesen vagy teljesen halogénezett 1-5 szénatomos alkil- vagy 2-5 szénatomos alkenil-csoportot, etinil- vagy prop-1-inil-csoportot jelent. Ezek a vegyületek felhasználhatók gyógyászati hatóanyagokként, amelyek in vitro patkány prosztata ösztrogén-receptor-preparátumokon magasabb affinitást mutatnak, mint patkány uterusz ösztrogénreceptor-preparátumokon és amelyek in vivo előnyösen inkább a csontokon hatnak, mint az uteruszon és/vagy kifejezett hatásuk az 5HT_{2a}-receptor és -transzporter expressziójának stimulálását tekintve.

A találmány továbbá az új vegyületek ~~előállítására~~, terápiás alkalmazására és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is vonatkozik.

DK



S. B. G. & K.
 Szabadalmi Ügyvivői Iroda
 H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
 Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

AL

8B-hidrokarbil-szubsztituált ösztrogének mint szelektív hatású

ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények **ösztrogének, alkalmazásuk és** **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány területe

A jelen találmány új, gyógyászatilag hatékony vegyületekre vonatkozik, amelyek in vitro magasabb affinitást mutatnak patkány prosztata-ösztrogénreceptor preparátumokon, mint patkány uterusz-ösztrogénreceptor preparátumokon, és in vivo a csontokon elsődleges a hatásuk az uteruszal összehasonlítva és/vagy kifejezett hatással rendelkeznek az 5HT_{2a}-receptor és 5HT_{2a}-transzporter expressziójának stimulálását tekintve. A találmány továbbá az új vegyületek előállítására, terápiás alkalmazására és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is vonatkozik.

A találmány háttere

Rendelkezésre állnak ösztrogénterápiák hormonhiányfüggő bántalmak kezelésére és ismert az ösztrogének védőhatása a csontokra, agyra, erekre és más szervrendszerekre.

Az ösztrogének hatékonysága a hormonhiányfüggő tünetek, mint pl. a hőhullámok, az ösztrogén-célszervek atrófiája és az inkontinencia kezelésében, valamint az ösztrogénterápia sikeres alkalmazása a csonttritkulás gátlására nőknél a peri- és posztmenopauzális időszakban, jól bizonyított és általánosan elfogadott (Grady et al.: Ann. Intern. Med. 117, 1016-1037 (1992)). Ugyancsak jól alátámasztott az is, hogy az ösztrogénpótló terápia a menopauza utáni szakaszban lévő nőknél

vagy azoknál a nőknél, akik más okból kifolyólag petefészek diszfunkcióval rendelkeznek, a szív-keringési betegségek rizikóját csökkenti szemben az ösztrogénnel-nem-kezelt nőkkel (Grady et al., lásd fent).

Az újabb vizsgálatok ezentúlmenően az ösztrogének védőhatását bizonyították neurodegeneratív betegségekkel szemben, mint pl. Alzheimer-kór (Henderson: *Neurology* 48(7), 27-35 (1997); Birge: *Neurology* 48(7), 36-41 (1997)), egy védőhatást az agyi funkciókon, mint pl. emlékezőképesség és tanulási képesség (McEven et al.: *Neurology* 48(7), 8-15 (1997); Sherwin: *Neurology* 48(7), 21-26 (1997)), valamint a hormonhiányfüggő kedélyállapot-ingadozásokkal szemben (Halbreich: *Neurology* 48(7), 16-20 (1997)).

Továbbá az ösztrogénpótló terápia hatékonynak bizonyult a vastagbélkarcinóma gyakoriságának csökkentése tekintetében is (Calle E.F. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 517-523 (1995)).

A szokásos ösztrogén- vagy hormonpótló terápiában (Hormone Replacement Therapy = HRT) természetes ösztrogéneket, mint pl. ösztradiol és lovak vizeletéből nyert konjugált ösztrogéneket alkalmaznak önmagukban vagy gesztagénekkal kombinációban. A természetes ösztrogének helyett észterezéssel kapott származékaik is, mint pl. a 17 β -ösztradiol-valerát, felhasználhatók. Az alkalmazott ösztrogéneknek az endometriumra gyakorolt stimuláló hatása miatt, ami az endometrium-karcinóma rizikójának fokozódásához vezet (Harlap S.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 1986-1992 (1992)), a hormonpótló terápiában előnyösen ösztrogén/gesztagén kombinált terápiát alkalmaznak. Az ösztrogén/gesztagén kombiná-

cióban a gesztagénkomponensek megakadályozzák az endometrium hipertrófiáját, mindazonáltal a gesztagén-tartalmú kombinációkkal nem-kívánt átmeneti vérzések fellépése is összekapcsolódik.

Az ösztrogén/gesztagén kombinációs készítmények egy újabb alternatíváját a szelektív ösztrogének képviselik. Ezidáig szelektív ösztrogének alatt olyan vegyületeket értettek, amelyek ösztrogénszerűek az agyra, csontokra és véredényekre gyakorolt anti-uterotróf (azaz anti-ösztrogén) részleges hatásuk alapján, azonban az endometriumra nem gyakorolnak proliferatív hatást.

Azoknak az anyagoknak egyik osztályát, amelyek egy szelektív ösztrogén kívánt profilját részben teljesítik, az úgynevezett szelektív ösztrogénreceptor modulátoroknak nevezik ("Selective Estrogen Receptor Modulators" = SERM) (Kauffman R.F. és Bryant H.U.: DNAP 8(9), 531-539 (1995)). Ebben az esetben az ösztrogénreceptor "ER α " altípus részleges agonistáiról van szó. Az ilyen típusú anyagok mindazonáltal inaktívak az akut posztmenopauzális bántalmak, mint pl. hőhullámok terápiájában. SERM-re példaként megemlíthetjük az oszteoporózis indikációjára nemrég bevezetett Raloxifen-t.

Ösztrogénreceptor-béta (ER β)

A közelmúltban felfedezték az ösztrogénreceptor- β -t (ER β) az ösztrogénreceptorok második altípusát (Kuiper et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. 93, 5925-5930 (1996); Mosselman, Dijkema: Febs. Letters 392, 49-53 (1996); Tremblay et al.: Mol. Endocrinology 11, 353-365 (1997)). Az ER β expressziós mintázata különbözik az ER α -étól (Kuiper et al.: Endocrinology 138, 863-870 (1996)). A patkány prosztatában az ER β van túlnyomó többségben az ER α -val

szemben, míg a patkány uteruszban az ER α van többségben az ER β -val szemben. Az agyban olyan területeket azonosítottak, amelyekben a két altípus közül mindenkor csak az egyik expresszálódik (Shugrue et al.: *Steroids* 61, 678-681 (1996); Li et al.: *Neuroendocrinology* 66, 63-67 (1997)). Az ER β ugyanakkor olyan területeken expresszálódik, amelyek a kognitív folyamatokért és a kedélyállapotért (hangulatok) felelősek (Shugrue et al.: *J. Comparative Neurology* 388, 507-525 (1997)).

Ezekben az agyterületeken az ER β számára molekuláris célpont (target) lehet az 5HT 2α -receptor és a szerotonin transzporter (G. Fink és B.E.H. Sumner: *Nature* 383, 306 (1996); B.E.H. Sumner et al.: *Molecular Brain Research* (1999), nyomtatásban). A neurotranszmitter szerotonin (5-hidroxi-triptamin) azon nagyszámú folyamat egyik szabályozója, melyeket a menopauzában tekintetbe lehet venni. Különösen a menopauza hatása a kedélyállapotra és a gondolkodás hozható a szerotonerg rendszerrel összefüggésbe. Az ösztrogénpótló terápiáról bizonyított, hogy hatékony az ilyen ösztrogénhiánytól függő panaszok kezelésében, valószínűleg a szerotoninreceptor- és szerotonintranszporter-expresszió módosítása által.

További, hasonlóképpen magas ER β -expresszióval bíró szervrendszerek közé tartoznak a csontok (Onoe Y. et al.: *Endocrinology* 138, 4509-4512 (1997)), az érrendszer (Register T.C., Adams M.R.: *J. Steroid Molec. Biol.* 64, 187-191 (1998)), az urogenitális traktus (Kuiper GJM. et al.: *Endocrinology* 138, 863-870 (1997)), a gasztrointesztinális traktus (Campbell-Thopson: *BBRC* 240, 478-483 (1997)), valamint a here (Mosselmann

S. et al.: *Febs. Lett.* 392, 49-53 (1996)) és végül a spermatoblasztok (Shugrue et al.: *Steroids* 63, 498-504 (1998)). A szöveti eloszlás pedig olyan, hogy az ösztrogének az ER β -n keresztül a szervfunkciókat szabályozzák. Hogy az ER β ebben a tekintetben funkcionális, ezt egy ER α - (ERKO) illetve ER β - (BERKO)-knockout-egereken végzett vizsgálatokkal is bizonyították: a petefészek-eltávolítás hatással volt a csontreszorpcióra ERKO-egerekben, ami az ösztrogén-szubsztitúció által megnövekedhet (Kimbrow et al.: Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans, 1998). Éppenígy gátolja az ösztradiol a nőstény ERKO-egerek véredényeiben az érmedia- és simaizom sejtproliferációt (Iafrati MD et al.: *Nature Medicine* 3, 545-548 (1997)). Az ösztradiolnak ezek a védőhatásai az ERKO-egérben feltehetően az ER β által mennek végbe.

A BERKO-egereken végzett megfigyelések bizonyítékot szolgáltatnak az ER β funkciójára a prosztatában és a hólyagban: idősebb hímnemű egereknél a prosztatata- és hólyaghiperplázia tünetei lépnek fel (Krege JH. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 15677-15682 (1998)). Ezenkívül nőstény (Lubahn D.B. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90, 11162-11166 (1997)) és hímnemű ERKO-egerek (Hess R.A. et al.: *Nature* 390, 509-512 (1997)), valamint nőstény BERKO-egerek (Krege JH., 1998) termékenységi zavarokkal rendelkeznek. Ezáltal az ösztrogének fontos funkciója a here- és a petefészekfunkció fenntartását, valamint a termékenységet tekintve alátámasztott.

Egy szelektív ösztrogén hatás meghatározott célszervekre az eltérő szöveti illetve szervi eloszlás alapján az ER-k mindkét

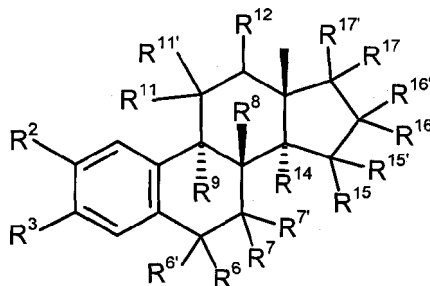
altípusánál az altípus-specifikus lidandumok által érhető el. Olyan anyagokat, melyek az ER β -t részesítik előnyben az ER α -val szemben az in vitro receptorkötési tesztben, Kuiper és mtsai leírták (Kuiper et al.: Endocrinology 138, 863-870 (1996)). Az ösztrogénreceptor altípus-specifikus ligandumainak szelektív hatását az ösztrogén-érzékeny paraméterekre in vivo mindeddig még nem mutatták ki.

A jelen találmány feladata ezért olyan vegyületek előállítására, amelyek in vitro disszociációval rendelkeznek a patkány prosztata- és patkány uterusz-ösztrogénreceptor készítményeken való kötődést tekintve, és amelyek in vivo egy disszociációval tekintve a csontokat az uteruszhatással összehasonlítva. A vegyületeknek in vitro magasabb affinitást kell mutatniuk a patkány prosztata-ösztrogénreceptor készítményekhez, mint a patkány uterusz-ösztrogénreceptor készítményekhez, és in vivo egy magasabb potenciállal kell rendelkezniük a hormonhiány-függő csontreszorpcióval szembeni védelmet tekintve, összehasonlítva az uterusz-stimuláló hatással és/vagy egy kifejezett hatással az 5HT 2α -receptor és -transzporter expressziójának stimulálását tekintve.

Egy további szempont szerint a jelen találmány egy szerkezet-hatás összefüggést bocsát rendelkezésre, amely belépő a vegyületekhez, amelyek a fentiekben vázolt farmakológiai profillal és jobb ösztrogén hatással rendelkeznek csontokon, mint az uteruszon.

A találmányban kitűzött feladatot úgy oldottuk meg, hogy előállítottuk az (I') általános képletű 8 β -szubsztituált ösztra-

1,3,5(10)-trién-származékokat ösztrogénhiány-függő betegségek és állapotok kezelésére,



(I')

mely képletben

R^2 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;

R^{18} - vagy R^{18} -O-csoport, ahol R^{18} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos, telített vagy telítetlen szénhidrogénmaradék, trifluor-metilcsoport;

R^{19} SO₂-O-csoport, ahol R^{19} jelentése R^{20} R²¹N-csoport, ahol R^{20} és R^{21} egymástól függetlenül hidrogénatom, C₁-C₅-alkilcsoport, C(O)R²² csoport, ahol R^{22} jelentése adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy 1-3-szorosan telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-10 szénatomos szénhidrogénmaradék, adott esetben szubsztituált C₃-C₇-cikloalkil-csoport, adott esetben szubsztituált C₄-C₁₅-cikloalkil-csoport vagy adott esetben szubsztituált aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoport, vagy a N-atommal együtt egy 4-6 szénatomos polimetilén-imino-csoportot vagy morfolino-csoportot jelent;

R^3 jelentése R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy -O-C(O)R²², ahol R^{18} , R^{19}

- és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoportot is jelenthet;
- R^6 és R^7 jelentése hidrogénatom vagy együttesen egy további kötést képeznek;
- $R^{6'}$ és $R^{7'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
- R^9 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen, 2-5 szénatomos szénhidrogénmaradék, vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{11} jelentése hidrogénatom vagy R^9 -cel vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- $R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, telített vagy telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett (F, Cl) szénhidrogénmaradék, amely legfeljebb egy 4 szénatomos lineáris oldallánccal rendelkezik, vagy egy $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- R^{12} jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{14} jelentése hidrogénatom vagy R^{15} -tel együtt egy további kötést képez;
- R^{15} jelentése hidrogénatom vagy R^{14} -gyel együtt egy további kötést képez;

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy R^{15} -tel együtt egy további kötést képez;

R^{15} , és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és R^{19} SO₂-O- csoport; R^{18} - és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; R^{18} -O- és R^{18} -csoport; R^{18} -O- és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.

A 6, 7, 9, 11, 15, 16 és 17-es szénatomon a lehetséges szubsztituensek α - vagy β -helyzetben állhatnak.

A találmány egyik kiviteli módjában előnyösen olyan (I') általános képletű vegyületeket alkalmazunk, mely képletben

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^3 jelentése R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy $-O-C(O)R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril- vagy aralkilcsoportot jelenthet;

R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

R^7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

- R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
- R^9 jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{11} jelentése hidrogénatom vagy R^9 -cel együtt egy további kötést képez;
- $R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, telített vagy telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett (F, Cl) szénhidrogénmaradék, amely legfeljebb egy 4 szénatomos lineáris oldallánccal rendelkezik, vagy egy $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom;
- $R^{16'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és $R^{19}SO_2-O-$ csoport; $R^{18}-$ és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; $R^{18}-O-$ és R^{18} -csoport; $R^{18}-O-$ és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy
- R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.



- A találmány egy további előnyös kiviteli alakjában olyan (I') általános képletű vegyületeket alkalmazunk, mely képletben
- R^2 jelentése hidrogén- vagy fluoratom vagy hidroxilcsoport;
 - R^3 jelentése $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-O-C(O)R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril- vagy aralkilcsoportot jelenthet;
 - R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom;
 - $R^{6'}$ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;
 - $R^{7'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
 - R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
 - R^9 jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötetést képez;
 - $R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, telített, egyenes vagy elágazó láncú C_1-C_4 -alkilcsoport, $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3 szénatomos, telített, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, klór-metil- vagy klór-etilcsoport;
 - R^{12} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom;
 - $R^{16'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, $R^{18}-O-$ vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{18} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
 - R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogén-



atom és $R^{19}SO_2-O-$ csoport; $R^{18}-$ és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; $R^{18}-O-$ és R^{18} -csoport; $R^{18}-O-$ és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.

Egy további kiviteli módban azok az (I') általános képletű 8β -szubsztituált ösztra-1,3,5(10)-trién-származékok kerülnek alkalmazásra, melyek képletében $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ és R^{16} mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ és R^{16} mindegyike hidrogénatom, valamint R^9 és R^{11} együttesen egy további kötést alkot, és minden más szubsztituens az 1. igénypontban megadott jelentéssel rendelkezik.

Amikor az (I') általános képletű ösztratrién-származékok a B-, C- és/vagy D-gyűrűben további kettőskötéseket tartalmaznak, akkor egy kettőskötés előnyösen a 9(11), 14(15) vagy 15(16) helyzetben vagy két kettőskötés a 9(11) és 14(15) pozícióban fordul elő.

A találmány további kiviteli módjában előnyösek azok az (I') általános képletű ösztratrién-származékok, melyek képletében R^{17} és $R^{17'}$ jelentése $R^{18}-O-$ és R^{18} -csoport; $R^{18}-$ és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott.

Ez utóbbiak közül előnyösek azok a gonatrién-származékok, ahol



R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidroxilcsoport és hidrogénatom, C_1 - C_4 -alkil- vagy C_2 - C_4 -alkenilcsoport,

és különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol

R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidroxilcsoport és hidrogénatom, metil-, etinil- vagy prop-1-inilcsoport.

Végül egy előnyös kiviteli mód abban áll, hogy $R^{16'}$ jelentése R^{18} -O- vagy $R^{19}SO_2$ -O- csoport, ahol R^{18} és R^{19} jelentése R^2 jelentésénél megadott, R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidrogénatom, valamint az összes többi szubsztituens az (I') általános képletnél megadott jelentéssel bírhat.

Előnyös a találmány szerint egy vagy több alábbi vegyület alkalmazása:

8 β -metil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -metil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol

8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol

8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -etil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -etil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-3-szulfamát
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-3,17-diszulfamát
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-3-(N-acetil)-szulfamát
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-3-szulfamát
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-3-acetát
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-3-szulfamát
 8 β -metil- Δ^4 -ösztadiol-3-szulfamát
 8 β -metil- Δ^4 -ösztadiol
 8 β -(prop-(Z)-enil)- Δ^4 -ösztadiol
 8 β -(n-propil)- Δ^4 -ösztadiol
 8 β -etinil- Δ^4 -ösztadiol
 17 α -etinil-8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
 17 α -metil-8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
 16 α -fluor-8 β -metil- Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol
 8 β -metil- Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-diacetát
 8 β -metil- Δ^4 -ösztadiol-diacetát
 8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-17-valerianát
 17 β -acetoxi-8 β -vinil- Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3-ol
 8 β -vinil-9 β - Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
 8 β -etil-9 β - Δ^4 -ösztadiol-1,3,5(10)-3,17 β -diol.

A jelen találmány további megvalósítási lehetőségei az aligénypontokból nyilvánvalóvá lesznek.

A találmány az (I') általános képletű vegyületek alkalmazása mellett vonatkozik az (I) általános képletű vegyületekre is ön-

magukban. Ezek I') általános képletű vegyületek, kivéve azokat az (I') általános képletű vegyületeket, melyek képletében

R^3 jelentése hidroxil-, metoxi- vagy acetilcsoport és egyidejűleg

R^2 jelentése hidrogénatom,

R^6 , $R^{6'}$, R^7 és $R^{7'}$ mindegyike hidrogénatom;

R^8 jelentése metilcsoport,

R^9 jelentése hidrogénatom vagy

R^9 és R^{11} együttesen egy további kötést alkotnak,

$R^{11'}$ és R^{12} mindegyike hidrogénatom,

R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} és $R^{16'}$ mindegyike hidrogénatomot jelent,

és

R^{17} és $R^{17'}$ jelentése β -hidroxilcsoport és hidrogénatom;

β -(2-bróm-acetil)-oxi-csoport és hidrogénatom; β -acetyl-

csoport és hidrogénatom; β -karboxilcsoport és hidrogénatom;

vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együttes jelentésére egy oxigénatom áll.

Ezek, az (I') általános képletű vegyületek köréből disclaimerben kizárt vegyületek az alábbi szabadalmi leírásokból és cikkekből már ismertek:

FR M2743

Los, Marinus; US 3,806,546

Los, Marinus; US 3,736,345

Los, Marinus; US 3,681,407

Los, Marinus; US 3,501,530

Nagata, Wataru; Itazaki, Hiroshi; JP 45024573

Nagata, Wataru; Itazaki, Hiroshi; Takegawa, Bunichi; JP 45024139

Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004060

Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004059

Nagata, Wataru; Aoki, Tsutomu; Itazaki, Hiroshi; JP 45004058

Sakai, Kiyoshi; Amemiya, Shigeo: Chem. Pharm. Bull. 18(3), 641-3
(1970)

Yoshioka, Kouichi; Goto, Giichi; Hiraga, Kentaro; Miki,
Takuichi: Chem. Pharm. Bull. 21(11), 2427-31 (1973)

Tori K.; kiadó: James, Vivian H.T.: Horm. Steroids, Proc. Int.
Congr. 3rd (1971), Meeting Date 1970, 205-13

Tsukuda, Yoshisuke; Sato, Tomohiro; Shiro, Motoo; Koyama,
Hirozo: J. Chem. Soc. B 4, 336-41 (1969)

Tsukuda, Yoshiko; Itazaki, Hiroshi; Nagata, Wataru; Sato,
Tomohiro; Shiro, Motoo; Koyama, Hirozo: Chem. Ind.(London) 48,
2047-8 (1967)

Nakai, Hisayoshi; Koyama, Hirozo: Acta Crystallogr. 23(4), 674
(1967).

Egy szelektív ösztrogén hatást és az ismert vegyületek jelen
találmány szerinti alkalmazását azonban eddig még nem írták le.

A már ismert ösztratriéneket leginkább mint intermediereket,
mint a hagyományos értelemben vett ösztragéneket vagy analitikai
eljárásokban történő alkalmazásukat ismertették.

Az (I) és (I') általános képletű vegyületekben, valamint az
alábbiakban leírt (II) és (II') képletű rész szerkezetekben halo-
génatom jelentésére mindig fluor-, klór- bróm- vagy jódatom
állhat; a fluoratom az előnyös. A 11 β -helyzetben előnyös
szubsztituensként a klóratomot nevezzük meg. A szénhidrogén ma-

radékoknál, amelyek részben vagy teljesen a halogénezettek lehetnek, előnyösen a fluorozott maradékok jönnek szóba.

Az R^{18} szénhidrogéncsoport előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, heptil- vagy hexilcsoport.

Az $-OR^{18}$ alkoxics csoport az (I) és (I') általános képletű vegyületekben, valamint az alábbiakban leírt (II) és (II') rész szerkezetekben mindig 1-6 szénatomot tartalmaz, ahol a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi- és t-butil-oxi-csoport az előnyös.

Az R^{20} és R^{21} jelentésére megadott 1-5 szénatomos alkilcsoport előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-csoport.

Az R^{22} jelentésére megadott 1-max. 10 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogénmaradék példaképpen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, heptil-, hexil- és decil-csoport, előnyösen metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoport.

Perfluorozott alkilcsoportokként példaképpen a trifluor-metil-, pentafluor-metil- és nonafluor-butilcsoportot nevezzük meg. A részlegesen fluorozott alkilcsoport képviselői például a 2,2,2-trifluor-etilcsoport, 5,5,5,4,4-pentafluor-pentilcsoport, 6,6,6,5,5,4,4,3,3-nonafluor-hexilcsoport, stb.

C_3 - C_7 -cikloalkil-csoportra példaként a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptil-csoportot nevezzük meg.

Egy C_4 - C_{15} -cikloalkil-csoport 3-6 szénatommal rendelkezik a cikloalkil-részben; tipikus képviselői közvetlenül a fentiekben megnevezett cikloalkil-csoportok. Az alkilrész legfeljebb 8 szénatommal rendelkezhet. Példaként a C_4 - C_{15} -cikloalkil-csoportra a ciklopropilmetil-, ciklopropiletil-, ciklopentilmetil-, ciklopentilpropil-csoportot, stb. nevezzük meg.

Arilcsoport esetén a jelen találmány szerinti értelmezésben fenil-, 1- vagy 2-naftil-csoportról van szó; a fenilcsoport előnyös.

Az arilcsoport mindig egy heteroaril-csoportot is magában foglal. Heteroaril-csoportra példaként szolgálnak a 2-, 3- vagy 4-piridinil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 2- vagy 3-pirrolil-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, pirazinil-, 2-, 4- vagy 5-pirimidinil- vagy 3- vagy 4-piridazinil-csoport.

Az aril- vagy heteroaril-csoport szubsztituensei például a metil-, etil-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, trilfluor-metil-tio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halogén- (fluor, klór, bróm, jód), hidroxil-, amino-, mono(C_{1-8} -alkil)- vagy di(C_{1-8} -alkil)-amino-csoport, ahol mindkét alkilcsoport azonos vagy különböző, di(aralkil)-amino-csoport, ahol mindkét alkilcsoport azonos vagy különböző lehet.

Az arilcsoportok illetve a szénhidrogénmaradékok részben vagy teljesen fluorozottak vagy 1-5 halogénatommal, hidroxil-csoporttal vagy C_{1-4} -alkoxi-csoporttal szubsztituáltak lehetnek.

A C_{2-5} -alkenil-csoportra elsősorban a vinil- vagy allil-csoportot említjük.



A találmány további változatai egy vagy több, adott esetben konjugált kettőskötést tartalmaznak az ösztratrién-váz B, C és D gyűrűjében, és bár egy vagy több kettőskötést a 6,7; 7,8; 9,11; 11, 12; 14, 15 valamint 15, 16 helyzetekben. Előnyös, ha egy kettőskötés a 6,7 és 8,9 pozícióban helyezkedik el (azaz együttesen az aromás A-gyűrűvel a naftalinrendszer alakul ki).

A 3-as, 16-os és 17-es szénatomon lévő egy vagy több hidroxilcsoportot egy alifás, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen C₁-C₁₄-mono- vagy polikarbonsavval vagy egy aromás karbonsavval vagy egy α - vagy β -aminosavval észterezni lehet.

Ilyen karbonsavakként az észterezéshez példaképpen szóba jöhetnek a:

monokarbonsavak: hangyasav, ecetsav, propionsav, vajsav, izovajsav, valeriánsav, izovaleriánsav, pivalinsav, laurinsav, mirisztinsav, akrilsav, propiolsav, metakrilsav, krotonsav, izokrotonsav, olajsav, elaidinsav.

Az észterezés ecetsavval, valeriánsavval vagy pivalinsavval az előnyös.

Dikarbonsavak: oxálsav, malonsav, borkősav, glutársav, adipinsav, pimelinsav, para(fa)sav, azelainsav, szebacinsav, maleinsav, fumársav, mukonsav, citrakonsav, mezakonsav.

Aromás karbonsavak: benzoesav, ftálsav, izoftálsav, tereftálsav, naftoesav, o-, m- és p-toluilsav, hidratropasav, atropasav, fáhéjsav, nikotinsav, izonikotinsav.

Az észterezéshez a benzoesav az előnyös.

Aminosavakként a szakember számára ezen anyagosztály jól ismert képviselői jönnek szóba, így például az alanin, β -alanin, arginin, cisztein, cisztin, glicin, hisztidin, leucin, izoleucin, fenilalanin, prolin, stb.

A β -alaninnal történő észterezés az előnyös.

A találmány szerint előnyösek az alábbi vegyületek:

8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-ösztetra-1,3,5(10)-tetraén-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol

8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -etil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -etil-3-metoxi-ösztetra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -vinil-ösztradiol-3-szulfamát

8 β -vinil-ösztradiol-3,17-szulfamát

8 β -vinil-ösztradiol-3-(N-acetil)-szulfamát

8 β -vinil-ösztron-3-szulfamát

8 β -vinil-ösztron-3-acetát

8 β -vinil-ösztriol

8 β -vinil-ösztriol-3-szulfamát

8 β -metil-ösztron-3-szulfamát

8 β -metil-ösztriol

8 β -(prop-(Z)-enil)-ösztradiol

8 β -(n-propil)-ösztadiol

8 β -etinil-ösztadiol

17 β -etinil-8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

17 β -metil-8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

16 β -fluor-8 β -metil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -metil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -vinil-ösztadiol-diacetát

8 β -metil-ösztadiol-diacetát

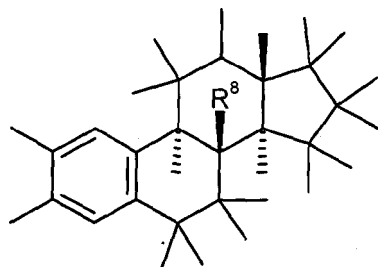
8 β -vinil-ösztadiol-17-valerianát

17 β -acetoxi-8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3-ol

8 β -vinil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -etil-ösztetra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

A találmány további tárgyát képezi a (II) általános képletű (8 β -szubsztituált-ösztetra-1,3,5(10)-trién) szerkezeti rész alkalmazása,



(II)

mely képletben R⁸ jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, legfeljebb 5 szén-

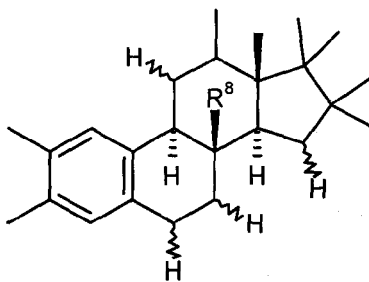
atomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport,

alkotórészként olyan vegyületek szerkezetében, amelyek in vitro disszociával rendelkeznek a kötődést tekintve patkányprosztata- és patkányuterusz-ösztrogénreceptor készítményeken, és különösen olyan vegyületek teljes szerkezetének alkotórészeként, amelyek disszociációt mutatnak ösztrogén hatásuk javára a cson-tonokon az uteruszal összehasonlítva.

Az aromás A-gyűrűn túlmenően a B-, C- és/vagy D-gyűrűben a 6(7); 9(11); 11(12); 14(15) valamint a 15(16) helyzetekben egy vagy több kettőskötés fordulhat elő.

A lehetséges szubsztituensek a 6, 7, 11, 15, 16 szénatomokon és mindig α - vagy β -pozícióban állhatnak.

A találmány szerint előnyös a (II') általános képletű szerkezetű rész,



(II')

mely képletben R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport.



Hasonlóképpen ezek a szerkezeti részek az aromás A-gyűrűn túlmenően egy vagy több kettőskötést tartalmazhatnak a B-, C- és/vagy D-gyűrűben.

A lehetséges szubsztituensek itt is a 6, 7, 11, 15, 16 és 17-es szénatomokon és α - vagy β -helyzetben állhatnak.

A 8β -szubsztituált ösztratriének találmány szerinti észterei, mint prodrugok előnyösebbek a nem-észterezett hatóanyagokkal szemben a beadási módjukat, hatásmódjukat, hatáserősségüket és hatástartamukat tekintve.

A 8β -szubsztituált ösztratriének találmány szerinti szulfamátjai farmakokinetikai és farmakodinámiás előnyökkel is rendelkeznek. Erre vonatkozó hatásokat már más szteroid-szulfamátoknál leírtak (J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 55, 395-403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575-589 (1998)).

A jelen találmány szerinti szteroidok, amelyek a 8β -szubsztituált ösztra-1,3,5(10)trién-vázon alapulnak, felhasználhatók ösztrogénreceptor- β -val összefüggő betegségek és állapotok kezelésére, mint szelektív ösztrogének, amelyek in vitro disszociációt mutatnak patkány prosztata- és patkány uterusz-ösztrogénreceptor preparátumokon a kötést tekintve, és amelyek in vivo előnyösen disszociával rendelkeznek például csontokra kifejtett hatásukat tekintve az uterusz-hatáshoz hasonlóan: csontvédőként szélesebb dózistartományban hatásosak ezek az anyagok anélkül, hogy az uteruszt stimulálnák.

Továbbá ezek az anyagok hím patkányoknál védőhatást fejtenek ki az orchiektomiával indukált csontreszorpcióra anélkül, hogy



az LH és FSH hipofízishormonok szekrécióját gátolják. Hasonló dózistartományban a májra gyakorolt hatásuk csekély.

Ezek az anyagok ezenkívül ösztrogénszerű hatást fejtenek ki az érrendszerre és az agyi funkciókra. Anyagok, melyek jobban kötődnek a patkány prosztata-ösztrogénreceptorokhoz, mint a patkány uterusz-ösztrogénreceptorokhoz, igen jelentősek a szerotoninreceptor és -transzporter expressziójának fokozását tekintve az LH-kiválasztásra gyakorolt pozitív hatásukkal összehasonlítva. Ezért azok a folyamatok, amelyeknek a szabályozásában a neurotranszmitter szerotonin részt vesz, kedvezően befolyásolhatók, és a találmány szerinti vegyületek különösen a kedélyállapotra és kognícióra gyakorolnak kedvező befolyást.

Felhasználhatók mint ösztrogének a WO 97/45125 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban leírt értelemben gyógyszerek előállítására, amelyek a szerotonin illetve a szerotonin mRNS szerepét befolyásolják emberekben.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti 8β -szubsztituált ösztra-1,3,5(10)-triének mint szelektív ösztrogének alkalmasak különböző állapotok és betegségek kezelésére, amelyek az ösztrogénreceptor- α -nál magasabb ösztrogénreceptor- β tartalommal jellemezhetők a megfelelő célszövetben vagy célszervben.

A találmány további tárgyát tehát gyógyszerkészítmények képezik, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiásan elviselhető szerves vagy szervetlen savakkal képzett addíciós sóját tartalmazzák és az (I') általános képletű vegyületek alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására, különösen az alábbi indikációkra.

A vegyületeket orálisan és parenterálisan is beadhatjuk a következő indikációkra.

A jelen találmányban leírt újszerű szelektív ösztrogéneket önmagukban vagy kombinációban alkalmazhatjuk a gyógyszerkészítményekben, különösen anti-ösztrogénekkal vagy gesztagénekkal együtt. Különösen előnyös a szelektív ösztrogén kombinációja ER α -szelektív anti-ösztrogénekkal vagy olyan anti-ösztrogénekkal, amelyek periféria-szelektív hatásúak, azaz nem jutnak át a véragy-gáton.

A hatóanyagok és a kapott gyógyszerek különösen alkalmasak peri- és posztmenopauzális panaszok kezelésére, előnyösen hőhullámok, alvászavarok, ingerlékenység, hangulatingadozások, inkontinencia, vaginális atrófia és hormonhiány-függő kedélybetegségek kezelésére. Hasonlóképpen az anyagok alkalmasak hormonhelyettesítésre és hormonhiánytól függő bántalmak terápiájára sebészeti, gyógyszeres vagy egyéb okból eredő petefészek-diszfunkciónál. Ide tartozik a csontreszorpció elleni előzetes védekezés is posztmenopauzális nőknél és andropauzális férfiaknál, hiszterektomizált (anyaméh műtétilag eltávolított) nőknél vagy azoknál a nőknél, akiket LHRH-agonistákkal vagy LHRH-antagonistákkal kezeltek.

A vegyületek alkalmasak az andropauza és menopauza tüneteinek csillapítására, azaz férfi és női hormonpótló terápiához (HRT), és mind megelőzésre mind kezelésre alkalmazhatók, továbbá menstruációs zavarral együttjáró panaszok kezelésére, valamint szórtüszőgyulladás (akne) kezelésére is.

Az anyagok ezenkívül megelőzésre is felhasználhatók hormonhiánnyal összefüggő csontreszorpcióval és oszteoporózissal szemben, szív-keringési betegségekkel szemben, különösen érbetegségekkel, mint az ateroszklerózis, artéria simaizomsejtek proliferációjának gátlásához, primer pulmonáris magas vérnyomás kezeléséhez és hormonhiány-függő neurodegeneratív betegségek, mint pl. az Alzheimer-kór megelőzésére, valamint a gondolkodási és tanulási képesség hormonhiány-függő befolyásolásának megelőzéséhez.

Továbbá az anyagok felhasználhatók gyulladásos megbetegedések és az immunrendszer betegségeinek, különösen autoimmun betegségek, mint pl. reumatoid arthritisz kezelésére.

Ezentúlmenően a vegyületeket alkalmazhatjuk férfiakban megtermékenyítési zavarok és prosztatata-betegségek kezelésére.

A vegyületek kombinációban is felhasználhatók a természetes D3 vitaminnal vagy calcitriol-analógjával csontfelépítésre vagy kiegészítő terápiára olyan terápiákban, amelyek csonttömegvesztést okoznak (például glukokortikoidokkal történő kezelés, kemoterápia).

Végül a találmány szerinti (I') általános képletű vegyületeket progeszteron-antagonistákkal együtt is alkalmazhatjuk, különösen hormonpótló terápiában és nőgyógyászati zavarok kezeléséhez.

Egy terápiás terméket, amely egy ösztrogént és egy tiszta antiösztrogént tartalmaz egyidejű, egymást-követő vagy osztott felhasználáshoz szelektív ösztrogénterápiához perimenopauzális



vagy posztmenopauzális állapotokban, már leírtak az EP-A 0 346 014 sz. európai közrebocsátási iratban.

A (I') általános képletű vegyületek beadandó mennyiségei széles tartományt ölelnek fel és az összes hatékony mennyiséget lefedik. A kezelendő állapottól és a beadás módjától függően a beadott vegyület mennyisége 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ testtömeg, előnyösen 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ és 1 mg/kg testtömeg közötti tartományban van naponta. Embereknél ez 0,8 μg - 800 mg dózishoz, előnyösen 3,2 μg - 80 mg dózishoz felel meg naponta.

Egy dózisegység a találmány értelmében 1,6 μg - 200 mg egy vagy (I') általános képletű vegyületet tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületek és savaddíciós sóik alkalmasak gyógyszerészeti összetételek és gyógyszerkészítmények előállítására. A gyógyszerészeti összetételek illetve gyógyszerkészítmények hatóanyagként egy vagy több találmány szerinti vegyületet vagy ezek savaddíciós sóját tartalmazzák, adott esetben más farmakológiailag illetve gyógyszerészetileg hatásos anyaggal együtt. A gyógyszerkészítmények előállítása ismert módon történhet, melynek során ismert és szokásos gyógyszerészeti segédanyagokat, valamint egyéb szokásos hordozó- és higítószerkeket alkalmazhatunk.

Ilyen hordozó- és segédanyagokra példaként szóba jöhetnek azok, amelyeket az alábbi irodalmi helyeken a gyógyszerészetben, kozmetikában és ezekkel határos területeken alkalmazásra kerülő segédanyagokként adnak meg: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, 4. kötet (1953), 1-39. o.; Journal of Pharmaceutical Sciences 52, 198 (1963), H. v. Czetsch-Lindenwald: Hilfsstoffe



für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind. 2, 72 (1961); Dr. H.P. Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Wüttenberg, 1971.

A vegyületeket orálisan, parenterálisan, például intraperitoneálisan, intramuszkulárisan, szubkután vagy perkután adhatjuk be. A vegyületek a szövetekbe implantációval is bejuttathatók.

Orális beadáshoz a kapszulák, pilulák, tabletták, drázsék, stb. jönnek szóba. A dozirozási egység a hatóanyag mellett egy gyógyszerileg elviselhető hordozóanyagot, mint pl. keményítő, cukor, szorbit, zselatin, sikosítószer, kovasav, talkum, stb. is tartalmazhat.

A parenterális beadáshoz a hatóanyagot fiziológiásan elfogadható hígítószerben feloldjuk vagy szuszpendáljuk. Hígítószerként nagyon gyakran olajokat, oldószerrel, felületaktív anyaggal, szuszpendálószerrel vagy emulgeálószerrel együtt vagy ezek nélkül alkalmazunk. Megfelelő olajok például az olívaolaj, földimogyoró olaj, gyapotmagolaj, szójababolaj, ricinusolaj és szezámolaj.

A vegyületeket retard-injekció vagy implantátum-készítmény formájában is alkalmazhatjuk, amelyeket úgy formulázhatunk, hogy késleltetett hatóanyag-leadást tegyenek lehetővé.

Az implantátumok inert anyagokként például biológiailag lebontható polimereket vagy szintetikus szilikonokat, mint pl. szilikonkaucsukot tartalmazhatnak.



A hatóanyagokat ezenkívül tapaszokba is bedolgozhatjuk perkután beadáshoz.

Az (I') általános képletű aktív vegyületekkel bevont intravaginális (pl. vaginális gyűrű) vagy intrauterin-rendszerek (pl. pesszárriumok, spirálok, IUS-ek, Mirena®) előállításához különböző polimerek, mint pl. szilikon-polimerek, etilén-vinil-acetát, polietilén vagy polipropilén alkalmasak.

Hogy a hatóanyag jobb biohasznosulását elérjük, a vegyületeket ciklodextrin-zárványok formájában is formulázhatjuk. Erre a célra a vegyületeket α -, β - vagy γ -ciklodextrinnel vagy ezek származékaival átalakítjuk (PCT/EP95/02656).

A találmány szerint a (I') általános képletű vegyületeket liposzómákba is zárhatjuk.

Módszerek

Ösztrogénreceptor-kötési vizsgálatok

Az új szelektív ösztrogének kötési affinitását kompetíciós kísérletekben ligandumként 3H-ösztradiol alkalmazásával patkány prosztata- és patkány uterusz-preparátumokon teszteltük. A prosztatacitoszól preparálását és a prosztatacitoszóllal végzett ösztrogénreceptor tesztet Testas és munkatársai által leírtak alapján végeztük (Testas J. et al.: Endocrinology 109, 1287-1289 (1981)).

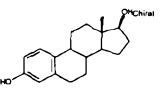
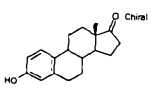
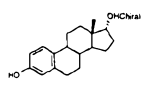
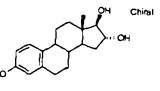
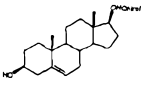
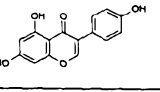
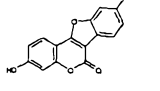
A patkányuterusz-citoszól preparálását, valamint a receptor tesztet ER-tartalmú citoszóllal alapvetően Stack és Gorski által leírtak szerint végeztük (Stack és Gorski: Endocrinology 117, 2024-2032 (1985)) Fuhrmann és mtsai által leírt módosítással



(Fuhrmann U. et al.: Contraception 51, 45-52 (1995)).

A találmány szerinti anyagok magasabb kötési affinitással rendelkeznek patkányprosztatából nyert ösztrogénreceptorokhoz, mint a patkányuterusból nyert ösztrogénreceptorokhoz. Ebből arra következtethetünk, hogy a patkányprosztatában az ER β van túlnyomó többségben az ER α -val szemben, és a patkányuteruszban az ER α van túlsúlyban az ER β -val szemben. Az 1. táblázat bemutatja, hogy a prosztata- és uterusreceptoron való kötődés aránya kvalitatíve megegyezik a patkány humanizált ER β és ER α (Kuiper et al. szerint: Endocrinology 138, 863-870 (1996)) relatív kötési affinitásának (RBA) hányadosával (1. táblázat).

1. táblázat

Ösztrogen	Szerkezet	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Patkány uterusz ER(RBA)	Patkány prosztata ER(RBA)	proszt. ER/ uterusz ER
Ösztradiol		100	100	1	100	100	1
Ösztron		60	37	0,6	3	2	0,8
17 α - Ösztradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Ösztriol		14	21	1,5	4	20	5
5-Androsztén- diol		6	17	3	0,1	5	50
Genistein		5	36	7	0,1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1,3	24	18

* idézve Kuiper et al. cikkéből: Endocrinology 138, 863-870, 1996



A 2. táblázat a találmány szerint alkalmazandó

8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (D) vegyületre,
valamint az alábbi találmány szerinti vegyületekre kapott eredményeket mutatja be:

8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol (A)

8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (B)

8 β -(2,2-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (C) és

8 β -etil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (E).

2. táblázat

	RBA Patkányuterusz	RBA Patkányproszтата
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10),9(11)- tetraén-3,17 β -diol (A)	1	83
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién- 3,17 β -diol (B)	0,7	63
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién- 3,17 β -diol (B)	0,9	5
8 β -(2,2-difluor-vinil)-öszttra- 1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (C)	1,3	67
8 β -etil-öszttra-1,3,5(10)-trién- 3,17 β -diol (E)	<0,3	7

Az A, B, C, D és E vegyületek magasabb kötési affinitást mutatnak a patkányprosztata-eredetű ösztrogénreceptoron, mint a patkányuterusz-eredetű ösztrogénreceptoron.



Továbbá megállapítottuk a ' prosztatata-ER szemben uterusz-ER tesztrendszer' prediktív jellegét tekintettel a szövetszelektív hatásra in vivo vizsgálatokban. A prosztatata-ER-n előnyösnek bizonyult anyagok in vivo előnyösen disszociáltak a csont- és uteruszhatást tekintve, a csontokon kifejtett hatás javára. Azok az anyagok, amelyek jobban kötődnek patkány prosztatata-ösztrogén-receptoron összehasonlítva a patkány uterusz-receptorral, ezenkívül hatékonyabbak a szerotoninreceptor és -transzporter expressziójának fokozásában annál a pozitív hatásnál, melyet az LH-kiválasztásra gyakorolnak.

Csontvizsgálatok

Három hónapos nőtény patkányokból eltávolítottuk a petefészkeket, és közvetlenül az operáció után 28 nappal, naponta egyszer a vizsgált (teszt) vegyülettel kezeltük őket. A beadás szubkután arachisolajban/etanolban történt. Az utolsó kezelés utáni napon az állatokat leöltük és a tibiákat, valamint a méheket eltávolítottuk. A méheket lemértük, fixáltuk és hisztológiai vizsgálatokhoz feldolgoztuk. A csontsűrűség meghatározását ex vivo preparált hosszúcsontokon pQCT (kvantitatív komputertomográfia) segítségével végeztük. A méréseket 4-6 mm távolságban a proximális tibia ízületi fejtől végeztük.

A petefészek-eltávolítással a trabekuláris (gerendás) csontok sűrűsége a mért tartományban kb. $400 \text{ mg Ca}^{2+}/\text{cm}^3$ értékről kb. $300 \text{ Ca}^{2+}/\text{cm}^3$ értékre csökkent. Így egy találmány szerinti, (I) általános képletű vegyülettel a csontsűrűség leépülését mérsékelni il-



letve gátolni lehetett. A csontsűrűséget a proximális tibián mértük.

In vivo magasabb kötési affinitás tükröződik a patkány prosztata-ösztrogénreceptorhoz, mint a patkány uterusz-ösztrogénreceptorhoz előnyösen a találmány szerinti vegyületek lényegesen kisebb mennyiségeinél, amelyek 50%-os csontvédelmet mutatnak összehasonlítva az 50%-os uteruszstimuláló hatású mennyiségekkel, arra a csonttömegveszteségre vonatkoztatva, amely a petefészek-eltávolított, kezeletlen nőstény patkányokban 28 nappal az overektomizálás után különbségként a látszólag-operált, intakt állatokhoz mérhető volt.

A találmány szerinti ösztrogének erekre gyakorolt hatását ApoE-knockout- egerek modelljében vizsgáltuk, amint Elhage R. és mtsai 1997-ben leírták, valamint a ballonkatéter-indukált érkárosodási modellben (resztenózis modell) közzétették (Elhage R. et al.: *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17, 2679-2684 (1997)).

Az ösztrogének agyi funkciókra gyakorolt hatásának bizonyítására az oxitocin-, oxitocinreceptor- vagy vazopresszin-mRNS-expressziót, mint pótanyagparamétert vizsgáltuk (Hrabovszky E. et al.: *Endocrinology* 1339, 2600-2604 (1998)). A petefészek-eltávolított patkányokat 7 napon keresztül a tesztvegyülettel vagy csak a hordozóval kezeltük (beadási mód: szubkután vagy orális, hatszor naponta). A hetedik napon az első beadás után az állatokat lefejeztük, az uterusz (méh) tömegeket meghatároztuk és az oxitocin-, oxitocinreceptor- vagy vazopresszin-mRNS tükröt in situ hibridizálással alkalmas agyrétegeken vizsgáltuk. Az



ED₅₀-értékeket meghatároztuk tekintettel az uterusnövekedés stimulálására és az oxitocinreceptor mRNS indukciójára.

Egy másik lehetőség, amely a találmány szerinti vegyületek disszociált ösztrogénhatását *in vivo* bizonyítja, abban áll, hogy az anyagok egyszeri beadása után patkányokban az 5HT_{2a}-receptor- és a szerotonin-transzporter-fehérje- és a mRNS-szint expressziójára kifejtett hatást ER β -gazdag agyi területeken mértük. Hasonlóképpen a szerotoninreceptor- és transzporter-expresszióra gyakorolt hatáshoz, mértük az LH-kiválasztásra kifejtett hatást is. Azok az anyagok, amelyek a patkány uterus-ösztrogénreceptorokhoz viszonyítva patkány prosztatareceptorokon magasabb kötődést mutatnak, hatékonyabban fokozzák a szerotoninreceptor- és -transzporter expresszióját, az LH-kiválasztásra gyakorolt pozitív hatásuknál. A szerotoninreceptor és -transzporter sűrűségét az agyrétegekben olyan radioaktív ligandumok segítségével határoztuk meg, melyek a megfelelő mRNS-sel *in situ* hibridizálnak. Ez a módszer az irodalomban ismert: G. Fink és B.E.H. Sumner: *Nature* 383, 306 (1996)); B.E.H. Sumner et al.: *Molecular Brain Research* (1999), nyomtatásban.

A találmány szerinti A, B, C, D és E vegyületek - egyezésben erősebb kötődésükkel a patkány prosztata-ösztrogénreceptorokhoz, mint a patkány uteruséhoz - a szerotoninreceptor és a szerotonintranszporter fokozott expressziójához vezetnek.

A találmány szerinti vegyületek előállítása

A találmány szerinti (I) illetve (I') általános képletű vegyületeket a példákban leírtak szerint állítottuk elő. Analóg



eljárásokkal a példákban leírt reagensekkel homológ reagensek felhasználásával további (I') általános képletű vegyületeket kaphatunk.

A szabad hidroxilcsoportok éterezését és/vagy észterezését a szakember számára ismert módszerekkel végeztük.

A találmány szerinti vegyületek a 6, 7, 11, 15, 16 és 17-es szénatomokon α, β -sztereoizomerek formájában lehetnek. A vegyületek leírt eljárások szerinti előállításánál a vegyületeket legtöbbször mint a megfelelő α, β -izomerek keverékét kapjuk. A keverékek például kromatográfiás eljárással szétválaszthatók.

Az (I) általános képlet szerinti lehetséges szubsztituensek már végérvényes formában vagy egy előd formájában már a kiindulási anyagon, a kívánt végterméknek megfelelő szubsztituált ösztronon lehetnek jelen.

Így az egyes szubsztituensek illetve elődjeik 7-es szénatomra történő bevezetését megvalósíthatjuk a szubsztituens illetve elődjének nukleofil addíciója útján egy 6-vinil-szulfonra (DE 42 18 743 A1). Ezáltal különböző arányban, a reakciópartnerektől és a megválasztott reakciókörülményektől függően 7α - és 7β -szubsztituált vegyületeket kapunk, amelyek például kromatográfiás eljárással elválaszthatók.

A 17-szubsztituenseket, ugyancsak ismert eljárással, a kívánt szubsztituens vagy egy reaktív elődjének nukleofil addíciójával vezetjük be, és adott esetben továbbépítjük.

A találmány szerinti 8β -szubsztituált ösztratrién-karbonsavésztereket a már ismert eljárásokkal analóg módon a megfelelő hidroxiszteroidokból állítjuk elő (lásd pl. Pharmazeutische



Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen; A. Kleemann, J. Engel', Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978. Arzneimittel, Fortschritte 1972-1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (Hrsg.), VCH 1987, 773-814 o.).

A találmány szerinti ösztratrién-szulfamátokat önmagában ismert módon a megfelelő hidroxil-szteroidokból bázis jelenlétében szulfamoil-kloriddal történő észteresítéssel állíthatjuk elő (Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717 (1996)).

A szulfamid-csoport ezt követő acilezése a találmány szerinti (N-acil)-szulfamátokhoz vezet, amelyekre már egy 8 β -szubsztituens távolléte esetében farmakokinetikai előnyt igazoltak (v.ö. DE 195 40 233 A1).

A polihidroxilezett szteroidok regioszelektív észterezését N-szubsztituált és N-szubsztituálatlan szulfamoil-kloridokkal azon hidroxilcsoportok parciális védeése után valósítjuk meg, amelyek észterezetlenül kell hogy maradjanak. Ehhez alkalmas szelektív reaktivitású védőcsoportoknak a szilil-éterek bizonyultak, mivel ezek a szulfamátképzés körülményei között stabilak és a szulfamátcsoportok intaktak maradnak, amikor a szilil-étert a maradék, a molekulában még megkapható hidroxilcsoport(ok) regenerálásához ismét lehasítjuk (Steroids 61, 710-717 (1996)).

Azoknak a találmány szerinti szulfamátoknak az előállítására, amelyek a molekulában egy vagy több további hidroxilcsoportot tartalmaznak, azáltal is lehetséges, hogy megfelelő hidroxil-szteroidketonokból indulunk ki. Először is, az egyes célhelyzetek szerint, egy vagy több jelenlevő hidroxilcsoportot szulfamoilezésnek vetünk alá. Ezután a szulfamát-csoportokat



adott esetben egy kívánt acil-kloriddal egy bázis jelenlétében a megfelelő (N-acil)-szulfamáttá átalakítjuk. A legtöbbször előforduló oxo-szulfamátot vagy oxo-(N-acil)-szulfamátot redukcióval a megfelelő hidroxil-szulfamáttá illetve hidroxil-(N-acil)-szulfamáttá alakítjuk (Steroids 61, 710-717 (1996)). Alkalmos redukálószerként a nátrium-bór-hidrid és borán-dimetilszulfid-komplex jönnek szóba.

A 2-es szénatomon funkcionálisítás példaképpen elektrofil szubsztitúcióval a megfelelő 3-(2-tetrahidropiránil)- vagy 3-metil-éter 2-es pozíciójának előzetes deprotonálását követően egy lítium-bázissal (pl. metil-lítium, butil-lítium) valósítható meg. Így például egy fluoratomot a CH-aktivált szubsztrátnak egy fluorező reagenssel, mint pl. N-fluor-metán-szulfonimid (WO 94/24098) történő átalakításával vezethetünk be.

Variábilis szubsztituensek bevezetése az ösztratrién-váz B, C és D gyűrűjébe alapvetően a területen jártas szakember számára ismert kémiai módszerekkel, a megfelelő, 8-helyzetben nem-szubsztituált ösztratrién-származékokkal kivitelezhető (lásd többek között: Steroide, L.F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried, J.A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F.J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1990). Ez vonatkozik példaképpen olyan szubsztituensek bevezetésére is, mint a hidroxil- vagy alkoxil-csoportok, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportok vagy halogénatomok, különösen a fluoratom.



Az (I) általános képlet szerinti szubsztituenseket azonban a már 8-helyzetben szubsztituált ösztratriének lépésben is be lehet vezetni. Ez különösen a kívánt végtermék többszörös szubsztitúciójánál ésszerű illetve szükséges.

A következő példák a találmány közelebbi megvilágítására szolgálnak anélkül, hogy korlátoznák az oltalmi kört.

Ezeknek a példákhoz az általános szintézis utakat az 1-3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Ilyen jellegű szintézisekhez kiindulási anyagul szolgálnak az 1 illetve 2 jelű 11-keto-ösztratetraén-származékok (US 3,491,089, Tetrahedron Letters 37, 3603 (1967)), amelyek dietil-alumínium-cianidos átalakítással sztereoszelektíven a 8 β -helyzetben szubsztituálhatók. A C(11) karbonil-funkció ezt követő redukciója és a keletkező hidroxil-csoportok eliminálása révén sikerül a 8 β -szubsztituált ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraénekhez eljutni, amelyek ismételten 8 β -aldehidekké átalakíthatók. Egy funkcionálizálás, pl. Wittig-reakció útján a védőcsoportok ezt követő eltávolításával, a találmány szerinti 8 β -szteroidokhoz vezet.

Ebben a reakcióban először kapott 11-oxigénezett ösztradiol-származékok, valamint a C(9)-C(11) kettőskötés is a szakember által jól ismert módszerekkel tovább alakítható sokféle szteroid szubsztitúciós mintázattá. Például egy 11 α -hidroxil-csoport Vorbrüggen és mtsai által leírt eljárással egy 11 β -fluoratommá alakítható át.

A találmány szerinti 8 β -szubsztituált ösztra-1,3,5(10)-trién-3,16 ξ -diol származékok előállításához 17-szubsztituensek



nélkül mindenekelőtt a következő szintézis-stratégiát alkalmazzuk. Ennél a 8β -karbonil-funkciót acetál-formájában védjük. Ezt követő oxidálás után a 17-ketoszteroidot szulfonil-hidrazonná alakítjuk, a legegyszerűbb esetben fenil-szulfonil-hidraziddal történő átalakítással. Egy lebontási reakció során a C(16)-C(17) olefinek képződnek (Z. Chem. 10, 221-222 (1970)); Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973-81)), amelyekre regio/sztereokontrollált módon hipobromidot viszünk be. Reduktív dehalogénezés és az acetálcsoport eltávolítása szabaddá teszi az utat a 8β -n a találmány szerinti vegyületekhez történő transzformációk számára. Az ilyen módon kapott 16β -alkoholokat ismert eljárásokkal a 16α -epimerré lehet átalakítani (Synthesis 1980, 1).

A hidroxilcsoport 16-os C-atomra történő bevezetésének egy másik változatát a 16(17)-kettőskötés hidrobórozása jelenti nagy sztérikus igényű boránokkal. Erről a reakcióról ismert, hogy 16-oxigénezett termékekhez vezet (Indian J. Chem. 9, 287-288 (1971)). Ennek megfelelően az ösztra-1,3,5(10),16-tetraén **17** alkális hidrogén-peroxiddal történő oxidáció utáni átalakítása 9-borabiciklo[3.3.1]nonánnal a 16α -hidroxi-ösztratriéneket eredményezi. Ebben a reakcióban kis mennyiségben az epimer 16β -hidroxi-szteroid képződik. További transzformációk a 8β -szubsztituenseken a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekhez vezetnek.

Jellemző, de nem korlátozó jellegű szintézis eljárások, amelyek az ösztron-vázon a jellegzetes szubsztitúciós mintázatokat szolgáltatják, több szubsztituenssel kombinációban is, használhatók és az alábbi irodalmi helyeken található: C(1) J. Chem.



Soc. (C) 1968, 2915; C(7) Steroids 54, 71 (1989); C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J. Org. Chem. 35, 468 (1970); C(11) J. Steroid Biochem. 31, 549 (1988); Tetrahedron 33, 609 (1977) és J. Org. Chem. 60, 5316 (1995); C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1, 2095 (1973); C(15) J. Chem. Soc. Perk. 1, 1269 (1996); C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 410 (1983).

A példákban és a reakcióvázlatokon az alábbi rövidítéseket alkalmaztuk: THF = tetrahidrofurán; THP = tetrahidropirán-2-il; DHP = dihidropirán; DMSO = dimetil-szulfoxid; MTBE = metil-terc-butyl-éter; DIBAH = diizobutil-alumínium-hidrid; LTBAH = lítium-tri(terc-butoxi)-alumínium-hidrid.

1. példa:

3-Metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10),8-tetraén-11-on (2)

15,29 g 11-keto-3-metoxi-ösztra-1,3,5(10),8-tetraén-17 β -ol (1) 35 ml diklór-metánban készült oldatához szobahőmérsékleten 47 ml dihidropiránt és 0,96 g piridin-toluol-szulfonátot adunk és 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet többször telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal kirázzuk, vízzel mosuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen tisztítjuk (oldószer-elegy: ciklohexán/etil-acetát = 8/2), így 16,8 g (83%) világos sárga sűrű olajat kapunk.

8 β -Ciano-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-trién-11-on (3)



Argon atmoszféra alatt, -5°C hőmérsékleten 24,5 g 11-ketoszteroid **2** 330 ml toluolban készült oldatához dietil-alumínium-cianidot (1,0 M, toluolban) csepegtetünk és 1,5 órán keresztül további hűtés mellett keverjük. Ezután a reakcióelegyet 470 ml jéghideg 1N nátrium-hidroxidba öntjük, 1 órán át keverjük, etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített NaCl-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. A bepárlási maradékot szilikagélen kromatografáljuk (oldószerkelet: ciklohexán/etil-acetát = 4/1), így összesen 12,0 g (37%) **3** vegyületet kapunk, hab formájában.

**8B-Ciano-3-metoxi-17B-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztro-
1,3,5(10)-trién-11-ol (4)**

33,1 g szteroid **3** 400 ml THF-ben készült oldatát 0°C -ra hűtjük, részletekben 51,0 g LTBAH-vel elegyítjük és az oldatot 1 órán át további hűtés mellett és 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez 0°C -on 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot csepegtetünk, a képződött csapadékot celiten történő szűréssel elválasztjuk, és a szűrletet egészen bepároljuk. A maradékot etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószeret vákuumban eltávolítjuk. Ilyen módon 27,6 g (97%) habszerű **4** vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben feldolgozunk.

**8B-Ciano-3-metoxi-17B-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztro-
1,3,5(10),9(11)-tetraén (5)**



27,6 g **4** vegyület 275 ml piridinben készült oldatához 0-5°C közötti hőmérsékleten 27,6 ml foszfor-oxi-kloridot csepegtetünk és ezen a hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet becsepegtető edénybe átvisszük, és jéghideg, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba becsepegtetjük. Végül diklórmetánnal kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Ilyen módon 23,5 g (89%) csaknem színtelen, habszerű **5** vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben feldolgozunk.

8β-Karbonil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17β-ol (6)

11,4 g 8β-ciano-szteroid **5** 70 ml toluolban készült oldatához argon atmoszféra alatt 0°C-on 41 ml DIBAH 100 ml toluolban készült oldatát csepegtetjük, és ezen a hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Az oldatot 0°C-on egymást követően 33 ml etanollal, 33 ml etanol-víz elegyével (tf/et = 1/1) és 120 ml 50% sósavval elegyítjük, majd 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 3/2), így 3,21 g (35%) habszerű **6** vegyületet kapunk.

3-Metoxi-8β-metil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17β-ol (7a)

225 mg kálium-hidroxid 3,5 ml trietilén-glikolban készült oldatához szobahőmérsékleten 0,18 ml hidrazínium-hidroxidot (80%, vizes) és 50 mg 8β-karbonil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17β-ol (**6**) 6,5 ml trietilén-glikolban



készült oldatát adjuk és 2 órán át 200°C-on melegítjük. A kihűlést követően egymás után 10 ml vízzel és 3 ml 10% kénsavval elegyítjük. A reakcióelegyet éterrel többször kirázzuk, az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és rotációs vákuum bepárlóval szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 8/2) 36 mg (79%), így 3-metoxi-8 β -metil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -olt kapunk. Op.: 168°C.

2. példa:

A **7a** vegyület szintézisét az 1. példa 1.1-1.6 lépéseinél írtuk le.

3-Metoxi-8 β -metil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol (8a)

75 mg 3-metoxi-8 β -metil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol-t (**7a**) 3,5 ml THF és 1,5 ml metanol oldószerkelegyben oldunk, és 75 mg palládiummal (10%-os, magnézium-karbonátra felvitt) 3,75 órán át szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra alatt keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet celiten átszűrjük, a szűrletet rotációs vákuum bepárlóval szárazra pároljuk, és így 74 mg (98%) DC-egységes habszerű terméket kapunk, amelyet további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben feldolgozunk.

8 β -metil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (8b)

74 mg 3-metoxi-8 β -metil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol-t 3 ml vízmentes toluolban oldunk, 0°C-ra hűtjük és argon atmoszféra alatt óvatosan 0,6 ml DIBAH-val elegyítjük. A reakcióelegyet lassan visszafolyó hűtő alatt forraljuk és 3,5 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. Ezt követően 0°C-ra hűtjük és az oldatot



egymás után 2 ml etanollal, 2 ml etanol-víz elegyével (tf/tf = 1/1) és 2 ml 50% sósavval elegyítjük és etil-acetáttal többször kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. Így 70 mg (99%) színtelen kristályt kapunk. Op.: 168-170°C.

3. példa:

A 6 vegyület szintézisét az 1. példa 1.1-1.5 lépéseinél írtuk le.

8 β -Karbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)- α -osztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén (9)

500 mg 6 vegyület 10 ml diklórmétánban készült oldatát 1,45 ml 3,4-dihidro-2H-piránnal és 28 mg (0,11 mmol) piridin-toluolszulfonáttal elegyítjük és 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az reakcióelegyet egymást követően telített nátriumhidrogén-karbonát-oldattal és vízzel többször mossuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáton történő szárítás után vákuumban szárazra pároljuk. 527 mg (86%) 9 habos terméket kapunk.

3-Metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil- α -osztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén (10a)

585 mg 8 β -karbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidro-pirán-2-il-oxi)- α -osztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén 25 ml DMSO-ban készült oldatát argon atmoszféra alatt először 4,92 g metil-trifenil-foszfónium-bromiddal, majd óvatosan 394 mg nátrium-hidriddel (80%-os, paraffin-olajban) elegyítjük, és ezt követően 2 óra alatt lassan 55°C belső hőmérsékletre melegítjük. A lehűlést követően 25 ml vizet csepegtetünk hozzá, dietil-éterrel többször kirázzuk, víz-



zel mossuk és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagél kromatográfiával (oldószerkelet: ciklohexán/MTBE = 30/1) tisztítjuk, így 520 mg (89%) 8 β -vinil-szteroidot kapunk színtelen hab formájában.

8 β -Vinil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol (11a)

550 mg 3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraént az általános reakcióvázlat 19. lépése szerint alakítjuk át. Így 315 mg (76%) színtelen kristályt kapunk. Op.: 149-150°C.

8 β -(2,2-Difluor-vinil)-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén (10b)

0,22 ml dietil-(difluor-metil)-foszfonát 0,4 ml n-pentánban és 2 ml 1,2-dimetoxi-etánban készült oldatát argon atmoszféra alatt -78°C-ra hűtjük, 0,82 ml terc-butil-lítium-oldattal (1,7 M, n-pentánban) elegyítjük és 0,25 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ugyanezen a hőmérsékleten 220 mg 8 β -karbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén 3,5 ml 1,2-dimetoxi-etánban és 0,58 ml n-pentánban készült oldatát csepegtetjük hozzá, és további hűtés mellett 0,5 órán át keverjük. Ezután először szobahőmérsékletre melegítjük, és ezt követően a n-pentán ledesztillálása közben 1 órán át 84°C belső hőmérsékletre melegítjük. Lehűlés után a reakcióelegyet 20 ml jeges vízbe öntjük, a világos barna csapadékot kiszűrjük, diklór-metánnal kirázzuk és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagél kromatográfiával (oldószerkelet:



ciklohexán/MTBE = 30/1) tisztítjuk. 108 mg (46%) olajszerű csaknem színtelen szteroidot kapunk.

8 β -(2,2-Difluor-vinil)-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol (11b)

105 mg 8 β -(2,2-difluor-vinil)-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraént az általános reakcióvázlat 19. lépése szerint alakítjuk át. Így 75 mg (93%) színtelen kristályhoz jutunk. Op.: 103-106°C.

4. példa:

A **9** vegyület szintézisét az 3. példa 3.1 lépésénél írtuk le.

8 β -Karbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-trién (12)

1,73 g **9** vegyületet 75 ml THF és metanol (tf/af = 7/3) oldószerkelegben oldjuk és 1,0 g palládiummal (10%-os, magnézium-karbonátra felvitt) 3,75 órán át szobahőmérsékleten hidrogén atomszféra alatt keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet celiten átszűrjük, és a szűrletet rotációs vákuum bepárlóval szárazra pároljuk és így DC-egységes világos olajat kapunk, amelyet további tisztítás nélkül alakítunk át.

3-Metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién (13a)

2,47 g 8 β -karbonil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén 100 ml DMSO-ban készült oldatát argon atmoszféra alatt először 19,80 g metil-trifenil-foszfónium-bromiddal, majd óvatosan 1,58 g nátrium-hidriddel (80%-os, paraffin olajban) elegyítjük, és végül 2 óra alatt las-



san 55°C belső hőmérsékletre melegítjük. A kihülés után 100 ml vizet csepegtetünk hozzá, dietil-éterrel többször kirázzuk, vízzel mossuk és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagél kromatográfiával (oldószerkeleg: ciklohexán/MTBE = 30/1) tisztítjuk. Így 1,91 g (78%) 8β-vinil-szteroidot kapunk színtelen, habos anyag formájában.

8β-Vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diol (14a)

1,86 g 3-metoxi-17β-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-triént a reakcióvázzat 19. lépése szerint alakítjuk át. A nyers 8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diolt szilikagélen (oldószerkeleg: ciklohexán/etil-acetát = 7/3) tisztítjuk, így 1,20 g (86%) színtelen kristályt kapunk. Op.: 163-165°C.

**8β-(2,2-Difluor-vinil)-3-metoxi-17β-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-
ösztra-1,3,5(10)-trién (13b)**

0,6 ml dietil-(difluor-metil)-foszfonát 1,0 ml n-pentánban és 5,6 ml 1,2-dimetoxi-etánban készült oldatát argon atmoszféra alatt -78°C-ra hűtjük, 2,2 ml terc-butyl-lítium-oldattal (1,7 M, n-pentánban) elegyítjük, és 0,25 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ugyanezen a hőmérsékleten 600 mg 8β-karbonil-3-metoxi-17β-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén 9,2 ml 1,2-dimetoxi-etánban és 1,6 ml n-pentánban készült oldatát csepegtetjük hozzá, és további hűtés mellett 0,5 órán át keverjük. Ezután először szobahőmérsékletre melegítjük, és ezt követően a n-pentán ledesztillálása közben 1 órára 84°C belső hőmérsékletre melegítjük. Lehülés után a reakcióelegyet 40 ml je-



ges vízbe öntjük, a világos barna csapadékot kiszűrjük, diklórmetánnal kirázzuk, és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfátom szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagél kromatográfiával (oldószerkeleg: 30/1) tisztítjuk. 75 mg (12%) olajszerű csaknem szintelen szteroidot kapunk.

8 β -(2,2-Difluor-vinil)-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (14b)

78 mg 3-metoxi-8 β -(2,2-difluor-vinil)-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-triént az általános reakcióvázlat 19. lépése szerint alakítjuk át. Így 56 mg (90%) szintelen kristályt kapunk. Op.: 154-156°C.

5. példa:

A **13a** vegyület szintézisét a 4. példa 2. lépésénél írtuk le.

8 β -Etil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-trién

0,50 g **13a** vegyületet 25 ml THF és metanol (tf/TF = 7/3) elegyében oldunk és 0,30 g palládiummal (10%-os, magnézium-karbonátra felvitt) 3,75 órán át szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra alatt keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet celiten átszűrjük, a szűrletet rotációs vákuum bepárlóval szárazra pároljuk, és a kapott világos habot további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben feldolgozzuk.

3-Etil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (15a, 15b)

Az utolsó lépésből kapott 330 mg nyers 8 β -etil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-triént az általános reakcióvázlat 6.1 és 6.2 lépése szerint alakítjuk át. Az így ki-vált nyerstermékből szilikagélen történő kromatográfiával 161 mg



15a és 20 mg **15b** ösztratrién-diol epimert izolálhatuk. A **15a** vegyület op-ja: 149-152°C, a **15b** vegyület op-ja: 185-187°C.

6. példa:

3-metoxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on

700 mg 3-metoxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ol 30 ml diklór-metánban készült oldatát 740 mg piridínium-klór-kromáttal elegyítjük és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegy szilikagélen történő (oldószeranyag: ciklohexán/etil-acetát = 7/3) szűrésével és végül a szűrlet rotációs vákuum bepárlóval történő betöményítésével 680 mg (98%) 3-metoxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont kapunk csaknem színtelen hab formájában, amelyet további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben felhasználunk.

3-Hidroxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on

9,2 g piridínium-hidrokloridhoz 18°C-on 460 mg 3-metoxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont adunk és ezen a hőmérsékleten 3 órán át keverjük. Végül jégre öntjük, a kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. 400 mg (90%) 3-hidroxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont kapunk. Op.: 239-242°C.

7. példa:

3-Szulfamoil-oxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-on

76 mg 3-hidroxi-8β-vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont 17 ml diklór-metánban oldunk 0,26 mg 2,6-diterc-butyl-piridinnel és 221 mg szulfamoil-kloriddal elegyítjük, és 1,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Végül a reakcióelegyhez vizet adunk és



diklór-metánnal többször kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen kromatografáljuk (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-actát = 7/3) így 46 mg (48%) 17-oxo-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3-il-amido-szulfonátot kapunk.

3-Szulfamoil-oxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

46 mg 17-oxo-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3-il-amido-szulfonátot 1,5 ml THF és 1,5 ml metanolban oldunk, 0°C-on 33 mg nátrium-bórhidriddel elegyítjük és 1 órán át 0°C-on keverjük. Majd 0,2 ml konc. ecetsavat adunk hozzá és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban és vízben felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal többször kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket szilikagél kromatográfiával tisztítjuk (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 6/4) így 45 mg (98%) 17 β -hidroxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3-il-amido-szulfonátot kapunk vékony kis tűk formájában. Op.: 82-86°C.

8. példa:

3-Metoxi-8 β -prop-1-(Z)-enil-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)- öszttra-1,3,5(10)-trién

100 mg 8 β -formil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-öszttra-1,3,5(10)-trién 5 ml DMSO-ban készült oldatát argon atmoszféra alatt 830 mg etil-trifenil-foszfónium-bromiddal, majd óvatosan 64 mg nátrium-hidriddel (80%-os, paraffin-olajban) ele-



gyítjük, és végül 2 órán át lassan 60°C belső hőmérsékletre melegítjük. Lehűlés után 10 ml vizet csepegtetünk hozzá, etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagél kromatográfiával tisztítjuk. Így 24 mg (23%) 8 β -propenil-szteroidot kapunk szintelen hab formájában.

8 β -Prop-1-(Z)-enil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

24 mg 3-metoxi-8 β -(prop-1-(Z)-enil)-17 β -(tetrahidropirán-2-
il-oxi)-öszttra-1,3,5(10)-triént az általános reakcióvázlat 19.
lépése szerint alakítjuk át. A nyers 8 β -prop-1-(Z)-enil-öszttra-
1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt szilikagélen kromatografáljuk (oldó-
szerelegy: ciklohexán/etil-acetát = 7/3), így 10 mg (66%) szín-
telen kristályhoz jutunk. Op.: 119-125°C.

9. példa:

3-Metoxi-17 α -etinil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

Argon atmoszféra alatt 85 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-
1,3,5(10)-trién-17-ont 8 ml THF-ben oldunk, az oldatot -78°C-ra
hűtjük és 5,5 ml etinil-magnézium-bromid-oldattal (0,5 M, THF-
ban) és 100 mg lítium-acetilid-etilén-diamin-komplex-szel ele-
gyítjük. Mialatt a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük
3 órán át keverjük, majd 0°C-ra hűtjük és 10 ml telített ammóni-
um-klorid-oldattal elegyítjük. Az elegyet etil-acetáttal több-
ször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-
klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuum-
ban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografálva (oldó-



szerelegy: ciklohexán/etil-acetát = 9/1) 30 mg (33%) olajszerű 17 α -etinil-3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt kapunk.

17 α -etinil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

15 mg 17 α -etinil-3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol 82 mg tetrabutyl-ammónium-jodidban és 2 ml diklórmetánban készült oldatát argon atmoszféra alatt -78°C-ra hűtjük, 0,3 ml bór-triklorid-oldattal (1 M, diklórmetánban) elegyítjük és 24 órán át 0°C-on keverjük. Végül a reakcióelegyet 5°C-ra hűtött, telített ammónium-klorid-oldathoz csepegtetjük, az elegyet dietil-éterrel többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (oldószerelegy: ciklohexán/etil-acetát = 7/3), így 5 mg (35%) 17 α -etinil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt kapunk. Op.: 156°C.

10. példa:

3-Metoxi-17 α -metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -diol

1 ml -78°C-ra hűtött metil-lítium-oldathoz (1,6 M, dietil-éterben) argon atmoszféra alatt 50 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -on 2 ml vízmentes THF-ben készült oldatát csepegtetjük, majd 0,5 ml vízmentes dimetil-formamiddal kiegészítjük, és mialatt szobahőmérsékletre melegítjük 1,5 órán át keverjük. Az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárít-



juk. A szerves fázis elválasztásával 42 mg (80%) nyers 3-metoxi-17 α -metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -olt kapunk, amelyet további tisztítás nélkül 3-metil-éter-hasításnak vetünk alá.

17 α -Metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

40 mg 3-metoxi-17 α -metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -diolt a 3-metil-éter-hasítás általános leírásában megadottak szerint alakítjuk át. A 17 α -metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt szilikagélen kromatografáljuk (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 7/3), így 30 mg (78%) terméket kapunk. Op.:129-130°C.

11. példa:

3-Metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -(4'-nitro)-benzoát

100 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -ol, 277 mg trifenil-foszfín, 175 mg 4-nitro-benzoésav és 5 ml toluol elegyéhez 0,48 ml dietil-azo-dikarboxilát toluolban készült 40%-os oldatát cspegtetjük és 3 órán át 60°C-on keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyet etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat egymást követően telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen történő kromatografálással (oldószerkelegy: n-hexán/etil-acetát = 25/1) 84 mg (57%) sárgás, olajszerű 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -(4'-nitro)-benzoátot kapunk.

3-Metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -ol



80 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -(4'-nitro)-benzoát 12 ml metanolban és 0,4 ml vízben készült oldatát 480 mg kálium-karbonáttal elegyítjük, és 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően vákuumban messzemenően bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és etil-acetáttal többször kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és rotációs vákuum bepárlóval betöményítjük. Ilyen módon 40 mg (54%) 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -olt kapunk.

8 β -Vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol

40 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -olt a 3-metil-éter-hasítás általános leírásnál megadottak szerint alakítjuk át. A 8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diolt szilikagélen tisztítjuk (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 7/3), így 9 mg (24%) termékhez jutunk. Op.: 149-151°C.

12. példa:

16-Dimetil-3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on

150 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 α -ol 6 ml vízmentes THF-ben készült -40°C-ra hűtött oldatát argon atmosféra alatt 1,2 ml lítium-diizopropil-oldattal (2M THF/n-heptán/etil-benzolban) elegyítjük, és ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezt követően ugyanezen a hőmérsékleten 0,24 ml metil-jodidot csepegtetünk hozzá és szobahőmérsékletre melegítés közben 1 órán át tovább keverjük. Végül -5°C-ra hűtjük, 4 ml 2N nátronlúgot csepegtetünk hozzá, és az elegyet etil-acetáttal



többször kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel moszuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

Az így-kapott reakcióterméket többször azonos reakciókörülmények között átalakítjuk.

Így 130 mg (80%) sárgás-barna, olajszerű 16-dimetil-3-metoxi-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont kapunk nyerstermékként.

16-Dimetil-3-metoxi-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -ol

130 mg nyers 16-dimetil-3-metoxi-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17-ont a 3-metil-éter-hasítás általános leírásban megadottak szerint alakítunk át. A kapott nyersterméket szilikagél kromatográfiával (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 85/15) tisztítjuk. Így 50 mg (40%) színtelen, kristályos 16-dimetil-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -olt kapunk. Op.: 113-123°C (bomlik).

13. példa:

3-Metoxi-8 β -(prop-1-(E)-enil)-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-trién

4 ml pentán, 20 ml 1,2-dimetoxi-etán, 2 ml dietil-etilfoszfónát -78°C-ra hűtött elegyét argon atmoszféra alatt 8 ml 1,7 M butil-lítium (1,7 M, pentánban) oldattal elegyítjük és 15 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően 500 mg 8 β -formil-3-metoxi-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-1,3,5(10)-trién 8 ml 1,2-dimetoxi-etánban és 1,5 ml pentánban készült oldatát csepegtetjük hozzá, és további hűtés mellett 30 percig, majd szobahőmérsékletre melegítés közben 1,5 órán át keverjük.



Végül a pentánt ledesztilláljuk és a reakcióelegyet 3 órán át visszafolyó hűtő alatt forraljuk.

Az elegyet összetört jégre öntjük, és a finom fehér csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Szilikagél kromatográfiával (oldószerkeleg: ciklohexán/etil-acetát = 20/1) történő tisztítás után 275 mg (54%) 3-Metoxi-8 β -(prop-1-(E)-enil)-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-öszttra-1,3,5(10)-triént kapunk szintelen hab formájában.

8 β -Prop-1-(E)-enil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

275 mg 3-metoxi-8 β -(prop-1-(E)-enil)-17 β -(tetrahidropirán-2-il-oxi)-öszttra-1,3,5(10)-triént a THP- és 3-metil-éter-hasítás általános leírásánál megadottak szerint átalakítunk. A nyers 8 β -prop-1-(E)-enil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt szilikagélen (oldószerkeleg: ciklohexán/etil-acetát = 8/2) tisztítjuk, így 108 mg (52%) terméket kapunk. Op.: 110-125°C.

14. példa:

3-Metoxi-17 α -(trifluor-metil)-17 β -(trimetil-szilil-oxi)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién

80 mg 3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17-on 2 ml THF-ben készült 0°C-ra hűtött oldatát argon atmoszféra alatt 0,2 ml trifluor-metil-trimetil-szilánnal, valamint 5 mg tetrabutilammónium-fluorid-trihidráttal elegyítjük, és 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A sötét reakcióelegyet jéghideg vízbe öntjük, etil-acetáttal többször kirázzuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélen flash-



kromatográfiával (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 9/1) tisztítjuk, így 63 mg (54%) 3-metoxi-17 α -(trifluor-metil)-17 β -(trimetil-szilil-oxi)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-triént kapunk, sötét olajként.

17 α -(Trifluor-metil)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

60 mg 3-metoxi-17 α -(trifluor-metil)-17 β -(trimetil-szilil-oxi)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién 6 ml THF-ben készült oldathoz 1,26 g tetrabutyl-ammónium-fluorid-trihidrátot adunk, és 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően telített nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá, etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajszerű, sárga maradékot (50 mg) további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben felhasználjuk.

50 mg nyers 3-metoxi-17 α -(trifluor-metil)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol 3 ml diklór-metánban készült -78°C-ra hűtött oldatát argon atmoszféra alatt egymást követően 243 mg tetrabutyl-ammónium-jodiddal és 0,7 ml 1 M diklór-metánban készült bór-triklorid-oldattal elegyítjük, és 0°C-ra melegítés alatt 2 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet 5°C-ra hűtött, telített ammónium-klorid-oldatba csepegtetjük és etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket (90 mg) szilikagél kromatográfiával (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 7/3) tisztítjuk, így 25 mg (52%) porszerű 17 α -(trifluor-metil)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt kapunk. Op.: 76-69°C.

**15. példa:****2-Fluor-3,17 β -bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién**

120 mg 3,17 β -bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién 4 ml THF-ben készült -78°C-ra hűtött oldatához argon atmoszféra alatt 3 ml 1,3 M sek-butil-lítium-oldatot csepegtetünk, 30 percig keverjük, és további hűtés mellett 650 mg N-fluor-dibenzol-szulfonamid 4 ml THF-ben készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet először -78°C-on 1 órán át, majd szobahőmérsékletre történő melegítés közben további 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, etil-acetáttal többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A sötét olajszerű nyers terméket (330 mg) további tisztítás nélkül a következő reakciólépésben felhasználjuk.

2-Fluor-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

Az utolsó lépésben keletkezett olajszerű nyers terméket 10 ml metanolban oldjuk, 1 ml vízzel és 250 mg oxálsav-dihidráttal elegyítjük és 1 óra alatt 60°C-ra melegítjük. Feldolgozáshoz Etil-acetáttal a reakcióelegyet etil-acetáttal meghígítjük, majd egymást követően telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket szilikagélen végzett kromatográfiával (oldószerkelegy: ciklohexán/etil-acetát = 8/2) elválasztjuk, így 15 mg (18%) 2-fluor-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt kapunk. Op: 67-73°C.

**16. példa:****3,17 β -Bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-2-ol**

120 mg 3,17 β -bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién 4 ml THF-ben készült -78°C-ra hűtött oldatához argon atmoszféra alatt 3 ml 1,3 M szek-butyl-lítium-oldatot csepegtetünk, 30 percig keverjük, majd gyors mozdulattal 0,5 ml trimetil-borátot adunk hozzá. 0°C-ra történő melegítés közben 2 órán át keverjük, majd 2 ml 3 N nátronlúgot és 1 ml 30%-os hidrogén-peroxidot adunk hozzá, és további 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük.

Az elegyet vízzel hígítjuk, telített nátrium-hidrogén-szulfid-oldatot adunk hozzá, metil-terc-butyl-éterrel többször kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékot szilikagélen kromatografálva (oldószerkeleg: n-hexán/etil-acetát = 9:1) 65 mg (52%) színtelen, olajszerű 3,17 β -bisz(tetrahidropirán-2-il-oxi)-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-2-ol-hoz jutunk.

8 β -Vinil-ösztra-1,3,5(10)-trién-2,3,17 β -triol

Az utolsó reakciólépésben keletkezett olajszerű terméket 3 ml metanolban oldjuk, 0,3 ml vízzel és 50 mg oxálsav-dihidráttal elegyítjük és 1 óra alatt 60°C-ra melegítjük. A feldolgozáshoz a reakcióelegyet etil-acetáttal meghígítjük, majd egymást követően telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, így sárgás porszerű 38 mg (95%) 8 β -vinil-ösztra-



1,3,5(10)-trién-2,3,17 β -triolt kapunk. Op.: 82-85°C (bomlik).

3-Metoxi-17-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-trién és -tetraén megfelelő 17-alkoholokká történő savas éter-hasításának általános leírása

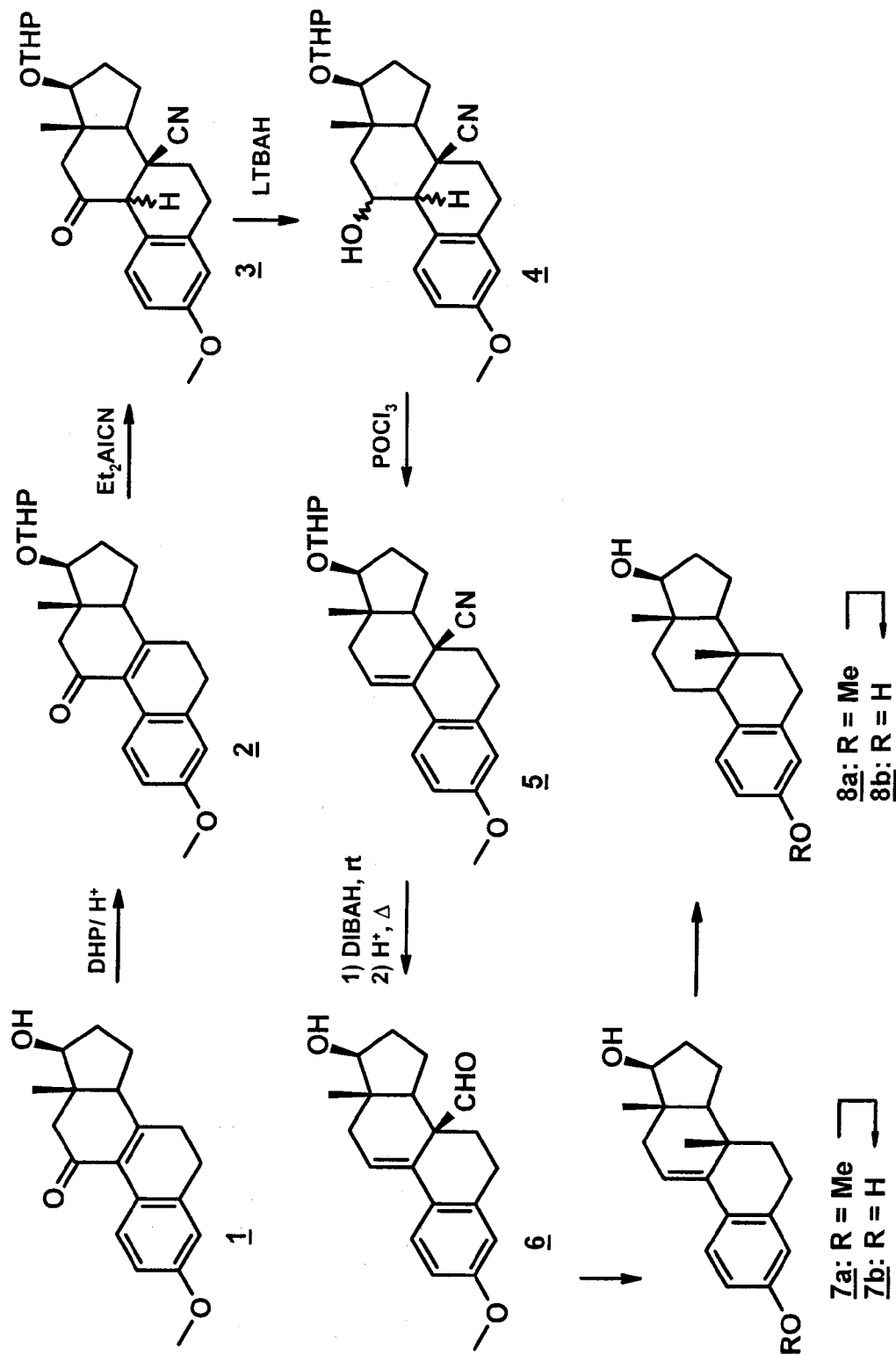
1,0 mmol szteroidot 22 ml acetonban feloldunk és 1,5 ml 4 N sósavval 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Amennyiben ez idő alatt a teljes átalakulás nem megy végbe, az oldatot még további 1,5 órán át 50°C-on melegítjük. Ezután 20 ml vízzel meghigítjük, diklór-metánnal többször kirátzzuk, az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk és rotációs bepárlón az oldószert ledesztilláljuk. Az ily módon előállított nyers 17-hidroxil-vegyületet hab formájában kapjuk, és közvetlenül tovább feldolgozzuk.

3-Metoxi-17-(tetrahidropirán-2-il-oxi)-ösztra-trién és -tetraén megfelelő 3,17-diolokká történő savas és DIBAH-os éterhasításának általános leírása

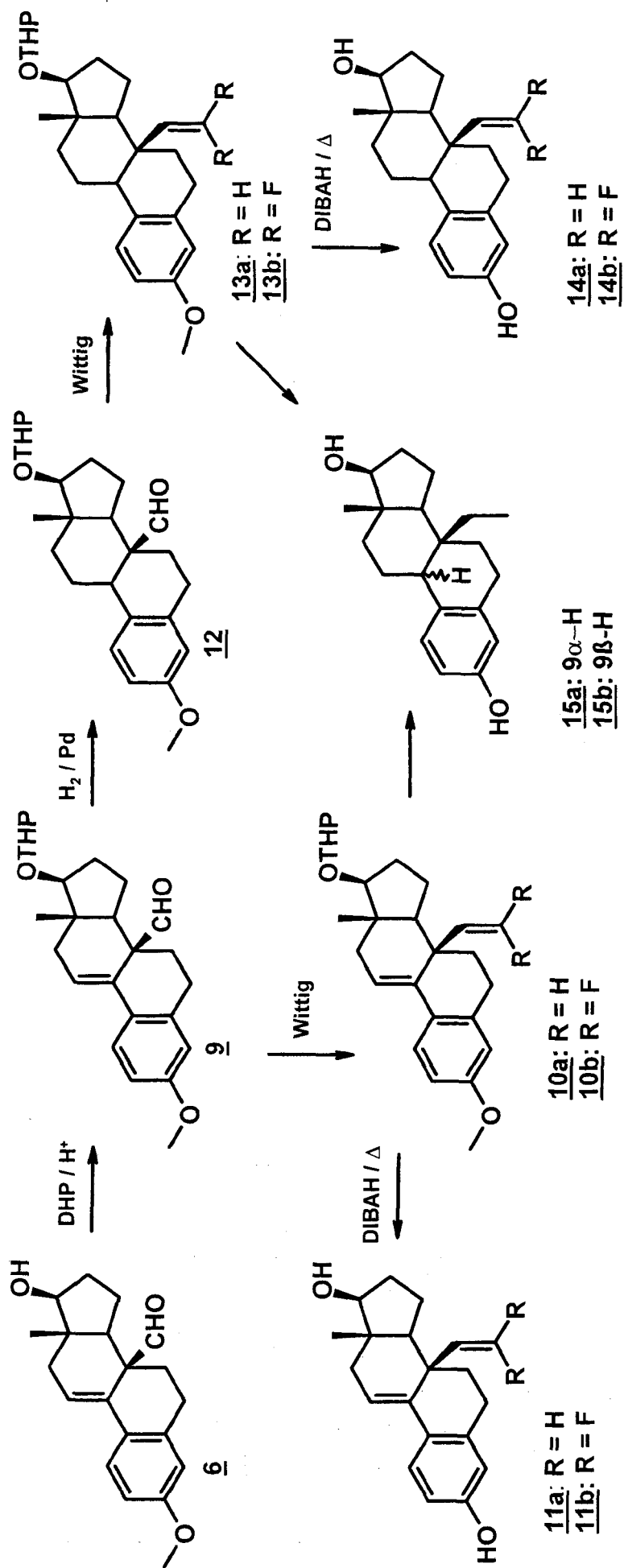
1,0 mmol szteroidot 15-20 ml vízmentes toluolban oldunk, 0°C-ra lehütünk és argon atmoszférában óvatosan 3,0 ml DIBAH-hal elegyítünk. A reakcióelegyet lassan a visszafolyás hőmérsékletére melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 3,5 órán át. Ezután a 0°C-ra lehűtött oldathoz egymást követően óvatosan 10 ml etanolt, 10 ml etanol-víz elegyet (tf/tf=1/1) és 10 ml félig koncentrált sósavat csepegtetünk, és többször etil-acetáttal kirátzzuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel semlegesre mosuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és rotációs bepárlóban szárazra pároljuk. A kitermelés 90 és 99% közötti.

1. reakcióvázlat

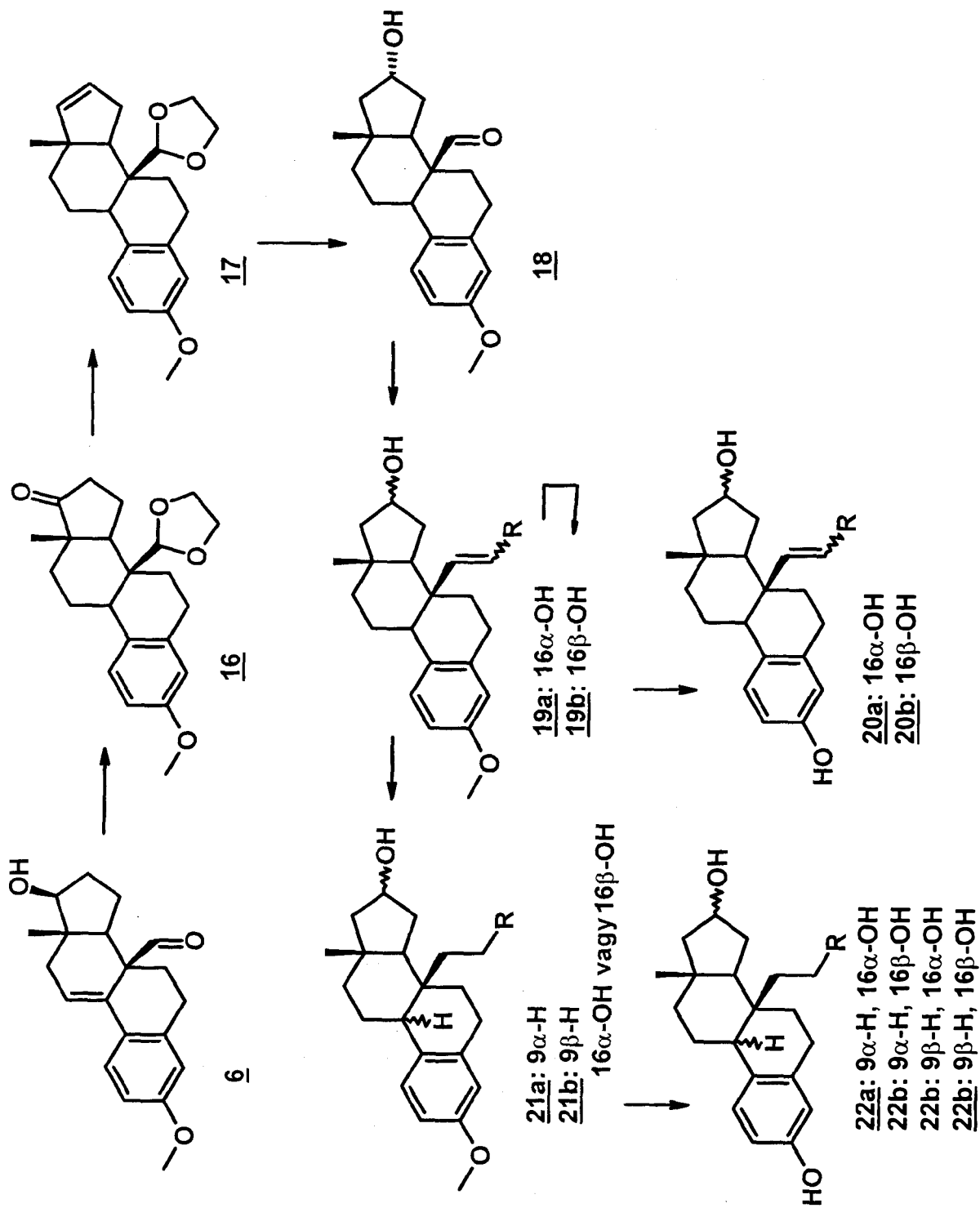
1 szintézisének leírását lásd in: R.P. Stein, G.C. Buxby, R.C. Smith and H. Smith, „11-Oxygenated Steroids And Process For Their Preparation“, US 3,491,089 szabadalmi leírás, engedélyezve: 1970.01.20.



2. reakcióvázlat



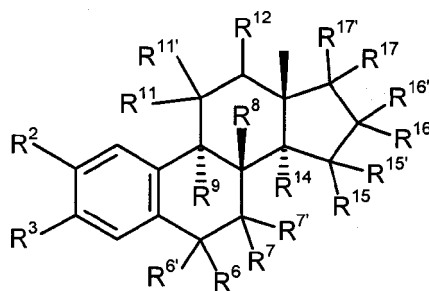
3. reakcióvázlat





Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 8 β -szubsztituált ösztra-1,3,5(10)-trién-származékok,



(I')

mely képletben

R^2 jelentése hidrogénatom, halogénatom;

R^{18} - vagy R^{18} -O-csoport, ahol R^{18} jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos, telített vagy telítetlen szénhidrogénmaradék, trifluor-metilcsoport;

R^{19} SO₂-O-csoport, ahol R^{19} jelentése R^{20} R²¹N-csoport, ahol R^{20} és R^{21} egymástól függetlenül hidrogénatom, C₁-C₅-alkilcsoport, C(O)R²² csoport, ahol R^{22} jelentése adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy 1-3-szorosan telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-10 szénatomos szénhidrogénmaradék, adott esetben szubsztituált C₃-C₇-cikloalkil-csoport, adott esetben szubsztituált C₄-C₁₅-cikloalkil-csoport vagy adott esetben szubsztituált aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoport,



- vagy a N-atommal együtt egy 4-6 szénatomos polimetilén-imino-csoportot vagy morfolino-csoportot jelent;
- R^3 jelentése $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-O-C(O)R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoportot is jelenthet;
- R^6 és R^7 jelentése hidrogénatom vagy együttesen egy további kötést képeznek;
- $R^{6'}$ és $R^{7'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
- R^9 jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen, 2-5 szénatomos szénhidrogénmaradék, vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{11} jelentése hidrogénatom vagy R^9 -cel vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- $R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, telített vagy telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett (F, Cl) szénhidrogénmaradék, amely legfeljebb egy 4 szénatomos lineáris oldallánccal rendelkezik, vagy egy $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- R^{12} jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;



- R^{14} jelentése hidrogénatom vagy R^{15} -tel együtt egy további kötést képez;
- R^{15} jelentése hidrogénatom vagy R^{14} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{16} jelentése hidrogénatom vagy R^{15} -tel együtt egy további kötést képez;
- $R^{15'}$ és $R^{16'}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, R^{18} -O-, $R^{19}SO_2$ -O- vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és $R^{19}SO_2$ -O- csoport; R^{18} - és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; R^{18} -O- és R^{18} -csoport; R^{18} -O- és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy
- R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom,
- kivéve azokat az (I') általános képletű vegyületeket, ahol
- R^3 jelentése hidroxil-, metoxil- vagy acetyl-csoport és egyidejűleg
- R^2 jelentése hidrogénatom,
- R^6 , $R^{6'}$, R^7 és $R^{7'}$ jelentése minden esetben hidrogénatom,
- R^8 jelentése metilcsoport,
- R^9 jelentése hidrogénatom vagy
- R^9 és R^{11} együttesen egy további kötést képeznek,
- $R^{11'}$ és R^{12} jelentése mindig hidrogénatom,



R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} és $R^{16'}$ jelentése mindig hidrogénatom, és R^{17} és $R^{17'}$ jelentése β -hidroxilcsoport és hidrogénatom; β -(2-bróm-acetil)-oxi-csoport és hidrogénatom; β -acetyl-csoport és hidrogénatom; β -karboxilcsoport és hidrogénatom; vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együttesen egy oxigénatomot jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, mely képletben

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport;

R^3 jelentése R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy -O-C(O)R²², ahol R^{18} , R^{19} és R²² jelentése R² jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril- vagy aralkilcsoportot jelenthet;

R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom;

$R^{6'}$ jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy -R²² csoport, ahol R²² jelentése R² jelentésénél megadott;

$R^{7'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy -R²², ahol R^{18} , R^{19} és R²² jelentése R² jelentésénél megadott;

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy R¹¹-gyel együtt egy további kötetést képez;

R^{11} jelentése hidrogénatom vagy R⁹-cel együtt egy további kötetést képez;

$R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, telített vagy telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett (F, Cl) szénhidrogénmaradék, amely legfeljebb egy 4 szénatomos



lineáris oldallánccal rendelkezik, vagy egy $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;

R^{12} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom;

$R^{16'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és $R^{19}SO_2-O-$ csoport; $R^{18}-$ és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; $R^{18}-O-$ és R^{18} -csoport; $R^{18}-O-$ és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.

3. 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztatriének, mely képletben

R^2 jelentése hidrogén- vagy fluoratom vagy hidroxilcsoport;

R^3 jelentése $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-O-C(O)R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril- vagy aralkilcsoportot jelenthet;

R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom;

$R^{6'}$ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

$R^{7'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;



- R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
- R^9 jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{11} jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, telített, egyenes vagy elágazó láncú C_1 - C_4 -alkilcsoport, $-X-R^{18}$ csoport, ahol X jelentése kénatom és R^{18} jelentése 1-3 szénatomos, telített, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, klór-metil- vagy klór-etilcsoport;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom;
- R^{16} jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, R^{18} -O- vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{18} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és $R^{19}SO_2$ -O- csoport; R^{18} - és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; R^{18} -O- és R^{18} -csoport; R^{18} -O- és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy
- R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, melyek képletében

$R^{6'}$, $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ és R^{16} mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ és R^{16} mindegyike hidrogénatom,



valamint R^9 és R^{11} együttesen egy további kötést alkot, és minden más szubsztituens az 1. igénypontban megadott jelentéssel rendelkezik.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, amelyek a 9(11), 14(15) vagy 15(16) helyzetben egy kettőskötést vagy a 9(11) és 14(15) illetve a 15(16) pozícióban két kettőskötést tartalmaznak.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, melyek képletében R^{17} és $R^{17'}$ jelentése R^{18} -O- és R^{18} -csoport; R^{18} - és -O-C(O) R^{22} csoport, ahol R^{18} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott.

7. Az 6. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, melyek képletében R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidroxilcsoport és hidrogénatom, C_1 - C_4 -alkil- vagy C_2 - C_4 -alkinilcsoport.

8. Az 7. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, melyek képletében R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidroxilcsoport és hidrogénatom, metil-, etinil- vagy prop-1-inilcsoport.

9. Az 8. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, melyek képletében $R^{16'}$ jelentése R^{18} -O- vagy R^{19} SO₂-O- csoport, ahol R^{18} és R^{19} jelentése R^2 jelentésénél megadott, R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidrogénatom, valamint az összes többi szubsztituens az (I) általános képlet-nél megadott jelentéssel bírhat.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ösztratriének, név szerint:



8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol
3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-
17 β -ol
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
8 β -etil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
8 β -etil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
8 β -vinil-öszttradiol-3-szulfamát
8 β -vinil-öszttradiol-3,17-diszulfamát
8 β -vinil-öszttradiol-3-(N-acetil)-szulfamát
8 β -vinil-öszttron-3-szulfamát
8 β -vinil-öszttron-3-acetát
8 β -vinil-öszttriol
8 β -vinil-öszttriol-3-szulfamát
8 β -metil-öszttron-3-szulfamát
8 β -metil-öszttriol
8 β -(prop-(Z)-enil)-öszttradiol
8 β -(n-propil)-öszttradiol
8 β -etinil-öszttradiol
17 α -etinil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
17 α -metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
16 α -fluor-8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol



8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol

8 β -vinil-öszttradiol-diacetát

8 β -metil-öszttradiol-diacetát

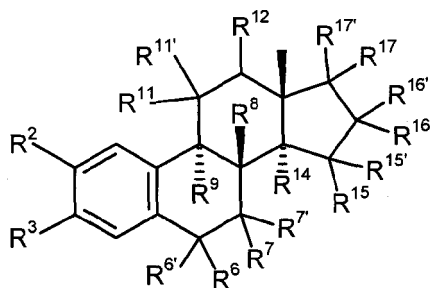
8 β -vinil-öszttradiol-17-valerianát

17 β -acetoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3-ol

8 β -vinil-9 β -öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -etil-9 β -öszttra-1,3,5(10)-3,17 β -diol.

11. (I') általános képletű 8 β -szubsztituált öszttra-1,3,5(10)-trién-származékok alkalmazása,



(I')

mely képletben

R² jelentése hidrogénatom, halogénatom;

R¹⁸- vagy R¹⁸-O-csoport, ahol R¹⁸ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos, telített vagy telítetlen szénhidrogénmaradék, trifluor-metilcsoport;

R¹⁹SO₂-O-csoport, ahol R¹⁹ jelentése R²⁰R²¹N-csoport, ahol R²⁰ és R²¹ egymástól függetlenül hidrogénatom, C₁-C₅-alkilcsoport, C(O)R²² csoport, ahol R²² jelentése adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy 1-3-szorosan telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen



- halogénezett, 1-10 szénatomos szénhidrogénmaradék, adott esetben szubsztituált C₃-C₇-cikloalkil-csoport, adott esetben szubsztituált C₄-C₁₅-cikloalkil-csoport vagy adott esetben szubsztituált aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoport, vagy a N-atommal együtt egy 4-6 szénatomos polimetilén-imino-csoportot vagy morfolino-csoportot jelent;
- R³ jelentése R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- vagy -O-C(O)R²², ahol R¹⁸, R¹⁹ és R²² jelentése R² jelentésénél megadott és R¹⁸ továbbá egy aril-, heteroaril- vagy aralkilcsoportot is jelenthet;
- R⁶ és R⁷ jelentése hidrogénatom vagy együttesen egy további kötést képeznek;
- R^{6'} és R^{7'} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, R¹⁸-O-, R¹⁹SO₂-O- vagy -R²², ahol R¹⁸, R¹⁹ és R²² jelentése R² jelentésénél megadott;
- R⁸ jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
- R⁹ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, telített vagy telítetlen, 2-5 szénatomos szénhidrogénmaradék, vagy R¹¹-gyel együtt egy további kötést képez;
- R¹¹ jelentése hidrogénatom vagy R⁹-cel vagy R¹¹-gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{11'} jelentése hidrogénatom, halogénatom, telített vagy telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett (F, Cl) szénhidrogénmaradék, amely legfeljebb egy 4 szénatomos lineáris oldallánccal rendelkezik, vagy egy -X-R^{18'} csoport,



ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom és R^{18} jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;

R^{12} jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;

R^{14} jelentése hidrogénatom vagy R^{15} -tel együtt egy további kötést képez;

R^{15} jelentése hidrogénatom vagy R^{14} -gyel együtt egy további kötést képez;

R^{16} jelentése hidrogénatom vagy R^{15} -tel együtt egy további kötést képez;

R^{15} és R^{16} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, R^{18} -O-, R^{19} SO₂-O- vagy - R^{22} , ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

R^{17} és R^{17} mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és R^{19} SO₂-O- csoport; R^{18} - és egy -C(O) R^{22} vagy -O-C(O) R^{22} csoport; R^{18} -O- és R^{18} -csoport; R^{18} -O- és -O-C(O) R^{22} csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy

R^{17} és R^{17} együtt egy =CR²³R²⁴ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom;

nőknél és férfiaknál ösztrogénhiánnyal összefüggő betegségek és állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy hidroxilcsoport;



- R^3 jelentése $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-O-C(O)R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril- vagy aralkilcsoportot jelenthet;
- R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom;
- $R^{6'}$ jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- $R^{7'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;
- R^9 jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötést képez;
- R^{11} jelentése hidrogénatom vagy R^9 -cel együtt egy további kötést képez;
- $R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, telített vagy telítetlen, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett (F, Cl) szénhidrogénmaradék, amely legfeljebb egy 4 szénatomos lineáris oldallánccal rendelkezik, vagy egy $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport;
- R^{12} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom;
- $R^{16'}$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;
- R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogén-



atom és $R^{19}SO_2-O-$ csoport; $R^{18}-$ és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; $R^{18}-O-$ és R^{18} -csoport; $R^{18}-O-$ és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.

13. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben

R^2 jelentése hidrogén- vagy fluoratom vagy hidroxilcsoport;

R^3 jelentése $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-O-C(O)R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott és R^{18} továbbá egy aril- vagy aralkilcsoportot jelenthet;

R^6 és R^7 mindegyikének jelentése hidrogénatom;

$R^{6'}$ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

$R^{7'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, $R^{18}-O-$, $R^{19}SO_2-O-$ vagy $-R^{22}$, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben részben vagy teljesen halogénezett, 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport;

R^9 jelentése hidrogénatom vagy R^{11} -gyel együtt egy további kötetést képez;

$R^{11'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, telített, egyenes vagy elágazó láncú C_1-C_4 -alkilcsoport, $-X-R^{18'}$ csoport, ahol X jelentése kénatom és $R^{18'}$ jelentése 1-3



szénatomos, telített, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, klór-metil- vagy klór-etilcsoport;

R^{12} , R^{14} , R^{15} és R^{16} jelentése hidrogénatom;

$R^{16'}$ jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom, R^{18} -O- vagy $-R^{22}$ csoport, ahol R^{18} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott;

R^{17} és $R^{17'}$ mindegyikének jelentése hidrogénatom; hidrogénatom és halogénatom; hidrogénatom és benzil-oxi-csoport; hidrogénatom és $R^{19}SO_2$ -O- csoport; R^{18} - és egy $-C(O)R^{22}$ vagy $-O-C(O)R^{22}$ csoport; R^{18} -O- és R^{18} -csoport; R^{18} -O- és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} , R^{19} és R^{22} jelentése minden esetben R^2 jelentésénél megadott; vagy

R^{17} és $R^{17'}$ együtt egy $=CR^{23}R^{24}$ csoport, ahol R^{23} és R^{24} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és halogénatom, vagy együttesen egy oxigénatom.

14. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben

$R^{6'}$, $R^{7'}$, R^9 , R^{11} , R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ és R^{16} mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy $R^{6'}$, $R^{7'}$, R^{14} , R^{15} , $R^{15'}$ és R^{16} mindegyike hidrogénatom, valamint R^9 és R^{11} együttesen egy további kötést alkot, és minden más szubsztituens az 1. igénypontban megadott jelentéssel rendelkezik.

15. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, amelyek a 9(11), 14(15) vagy 15(16) helyzetben egy kettőskötést vagy a 9(11) és 14(15) illetve a 15(16) pozícióban két kettőskötést tartalmaznak.



16. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben R^{17} és $R^{17'}$ jelentése $R^{18}-O-$ és R^{18} -csoport; $R^{18}-$ és $-O-C(O)R^{22}$ csoport, ahol R^{18} és R^{22} jelentése R^2 jelentésénél megadott.

17. Az (I') általános képletű ösztratriének 16. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidroxilcsoport és hidrogénatom, C_1-C_4 -alkil- vagy C_2-C_4 -alkinilcsoport.

18. Az (I') általános képletű ösztratriének 17. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidroxilcsoport és hidrogénatom, metil-, etinil- vagy prop-1-inilcsoport.

19. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, mely képletben $R^{16'}$ jelentése $R^{18}-O-$ vagy $R^{19}SO_2-O-$ csoport, ahol R^{18} és R^{19} jelentése R^2 jelentésénél megadott, R^{17} és $R^{17'}$ jelentése hidrogénatom, valamint az összes többi szubsztituens az (I) általános képlet-nél megadott jelentéssel bírhat.

20. Az (I') általános képletű ösztratriének 11. igénypont szerinti alkalmazása, ahol a vegyületet az alábbi csoportból választjuk ki:

8 β -metil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -metil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol

8 β -metil-ösztra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -metil-ösztra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol

8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol

3-metoxi-8 β -vinil-ösztra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-17 β -ol



8 β -(2',2'-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10),9(11)-tetraén-
17 β -ol
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
3-metoxi-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
8 β -(2',2'-difluor-vinil)-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
8 β -etil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
8 β -etil-3-metoxi-öszttra-1,3,5(10)-trién-17 β -ol
8 β -vinil-öszttradiol-3-szulfamát
8 β -vinil-öszttradiol-3,17-diszulfamát
8 β -vinil-öszttradiol-3-(N-acetil)-szulfamát
8 β -vinil-öszttron-3-szulfamát
8 β -vinil-öszttron-3-acetát
8 β -vinil-öszttriol
8 β -vinil-öszttriol-3-szulfamát
8 β -metil-öszttron-3-szulfamát
8 β -metil-öszttriol
8 β -(prop-(Z)-enil)-öszttradiol
8 β -(n-propil)-öszttradiol
8 β -etinil-öszttradiol
17 α -etinil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
17 α -metil-8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
16 α -fluor-8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol
8 β -vinil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol
8 β -metil-öszttra-1,3,5(10)-trién-3,17 α -diol
8 β -vinil-öszttradiol-diacetát



8 β -metil-ösztadiol-diacetát

8 β -vinil-ösztadiol-17-valerianát

17 β -acetoxi-8 β -vinil-ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3-ol

8 β -vinil-9 β -ösztadiol-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol

8 β -etil-9 β -ösztadiol-1,3,5(10)-3,17 β -diol.

21. A 11. igénypont szerinti alkalmazás peri- és posztmenopauzális panaszok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

22. A 11. igénypont szerinti alkalmazás peri- és posztandropauzális panaszok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

23. A 21. igénypont szerinti alkalmazás hőhullámok, alvászavarok, ingerlékenység, hangulatingadozások, inkontinencia, vaginális atrófia és hormonhiány-függő kedélybetegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás az urogenitális traktus megbetegedéseinek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

25. A 11. igénypont szerinti alkalmazás gyomor- és bélbetegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás a gyomor-béltraktusban fekélyek és hemorrágiás diatézisek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

27. A 26. igénypont szerinti alkalmazás neopláziák megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.



28. A 11. igénypont szerinti alkalmazás férfi terméketlenség in vitro kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

29. A 11. igénypont szerinti alkalmazás férfi terméketlenség in vivo kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

30. A 11. igénypont szerinti alkalmazás női terméketlenség in vitro kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

31. A 11. igénypont szerinti alkalmazás női terméketlenség in vivo kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

32. A 11. igénypont szerinti alkalmazás hormonpótló-terápiára (HRT) alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

33. A 11. igénypont szerinti alkalmazás sebészeti, gyógyszeres vagy egyéb okból adódó petefészek-diszfunkciónál fellépő, hormonhiányfüggő panaszok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

34. A 11. igénypont szerinti alkalmazás hormonhiányfüggő csontreszorpció megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

35. A 34. igénypont szerinti alkalmazás oszteoporózis megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

36. A 11. igénypont szerinti alkalmazás szív-keringési betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

37. A 11. igénypont szerinti alkalmazás érbetegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.



38. A 37. igénypont szerinti alkalmazás ateroszklerózis megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

39. A 37. igénypont szerinti alkalmazás neointimális hiperpláziák megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

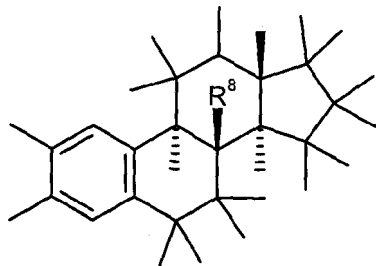
40. A 11. igénypont szerinti alkalmazás hormonhiányfüggő neurodegeneratív betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

41. A 11. igénypont szerinti alkalmazás Alzheimer-kór megelőzésére és kezelésére, valamint hormonhiányfüggő gondolkodási és tanulási képesség befolyásolására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

42. A 11. igénypont szerinti alkalmazás gyulladásos megbetegedések és az immunrendszer betegségeinek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

43. A 11. igénypont szerinti alkalmazás jóindulatú prosztata-hiperplázia (BPH) megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

44. (II) általános képletű (8 β -szubsztituált-ösztro-1,3,5(10)trién) szerkezeti rész alkalmazása,



(II)

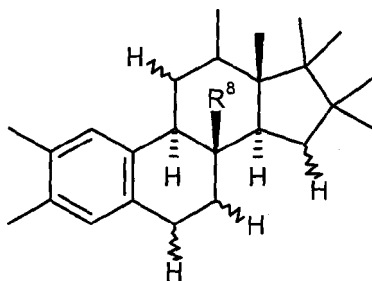


amelyben

R^8 jelentése egyenes vagy elágazó lácú, adott esetben részlegesen vagy teljesen halogénezett 1-5 szénatomos alkil- vagy alkenil-csoport, etinil- vagy prop-1-inil-csoport, alkotórészként olyan vegyületek struktúrájában, amelyek in vitro disszociációval rendelkeznek a patkány prosztata- és patkány uterusz-ösztrogénreceptor preparátumokon való kötődést tekintve.

45. A (II) általános képletű szerkezeti rész 44. igénypont szerinti alkalmazása alkotórészként olyan vegyületek struktúrájában, amelyek disszociációval rendelkeznek az ösztrogén hatásuk javára csontokon az uteruszhoz hasonlítva.

46. (II') általános képletű szerkezeti rész alkalmazása



(II')

a 44. vagy 45. igénypont szerint.

47. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

rajz nélkül

2003. 03. 16.

DK

A meghatalmazott:

Dr. Láng Tivadarné

szabadalmi ügyvivő
S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099