(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 30 410 T2** 2007.08.30

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 147 124 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 30 410.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/01723**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 904 516.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/043408**
(86) PCT-Anmeldetag: **24.01.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **27.07.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.10.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **30.08.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***C07J 41/00*** (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
236842 **25.01.1999** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Duquesne University of the Holy Ghost, Pittsburgh, Pa., US; Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(72) Erfinder:
LI, Pui-Kai, Galloway, OH 43119, US; AKINAGA, Shiro, Sunto-gun Shizuoka-ken 411-0943, JP; MURAKATA, Chikara, Shizuoka-ken 4110941, JP

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: **Steroidsulfatase-Inhibitoren, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Sulfataseinhibitoren und Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung. Diese Verfahren umfassen die Verwendung dieser Verbindungen bei therapeutischen und prophylaktischen Behandlungen von Estrogen-abhängigen Erkrankungen.

[0002] Die Estrogenpegel in Brusttumoren von Frauen nach der Menopause liegen mindestens zehnmal höher als die Estrogenpegel im Plasma. Der Grund für die hohen Estrogenpegel in diesen Tumoren liegt in der in situ-Bildung von Estrogen, möglicherweise durch die Umwandlung von Estronsulfat zu Estron durch das Enzym Estronsulfatase. Inhibitoren der Estronsulfatase stellen daher mögliche Wirkstoffe zur Behandlung von Estrogen-abhängigen Brustkrebsarten dar. Die meisten Estronsulfatase-Inhibitoren haben eine steroide Beschaffenheit. Obwohl angenommen wird, dass Estron-3-O-sulfamat (EMATE) der stärkste Inhibtor der Estronsulfatase ist, zeigen kürzlich erhaltene Ergebnisse, dass diese Verbindung ein starkes Estrogen ist. Diese Verbindung ist daher bei der Behandlung von Estrogen-abhängigen Erkrankungen nicht von Nutzen.

[0003] Reed und Mitarbeiter haben über die Sulfataseinhibitor-Wirkungen von Estron-3-O-methylthiophosphonat, Estron-3-O-alkyl- und -arylsulfonaten, Estron-3-O-phosphonaten und -thiophosphonaten und Estronsulfamaten berichtet: Duncan et al., „Inhibition of Estrone Sulfatase Activity by Estrone-3-methylthiophosphonate", Cancer Res. 53: 298–303 (1993); Howarth et al., „Phosphonates and Thiophosphonates as Sulfate Surrogates: Synthesis of Estrone-3-methylthiophosphonate, a Potent Inhibitor of Estrone Sulfatase", Bioorg. Med. Chem. Lett. 3: 313–318 (1993); Howarth et al., „Estrone Sulfamates: Potent Inhibitors of Estrone Sulfatase with Therapeutic Potential", J. Med. Chem. 37: 219–221 (1994); und Purohit et al., „In vivo Inhibition of Oestrone Sulphatase and Dehydroepiandrosterone Sulphatase by Oestrone-3-O-sulphamate", Int. J. Cancer, 63: 106–111 (1995).

[0004] Li und Mitarbeiter haben über die Synthese und die Sulfataseinhibitor-Wirkungen von Sulfonat und seinen Analoga, Methylensulfonaten und Phosphaten, die den Estronkern enthalten, berichtet: Li et al., „Synthesis and Biochemical Studies of Estrone Sulfatase Inhibitors", Steroids, 58: 106–111 (1993); Dibbelt et al., „Inhibition of Human Placental Sterylsulfatase by Synthetic Analogs of Estrone Sulfate", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 50 (5/6): 261–266 (1994); und Li et al., „Estrone Sulfate Analogs as Estrone Sulfatase Inhibitors", Steroids 60: 299–306 (1995). Über Estron-3-aminoderivate wird in Selcer et al., „Inhibition of Placental Estrone Sulfatase Activity and MCF-7 Breast Cancer Cell Proliferation by Estrone-3-amino Derivatives", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 59 (1): 83-–1 (1996) berichtet.

[0005] Das U.S.-Patent Nr. 5,567,831 betrifft die Verwendung von nicht-steroiden Sulfataseinhibitor-Verbindungen bei der Behandlung von Estrogen-abhängigen Erkrankungen.

[0006] Das U.S.-Patent Nr. 5,571,933 betrifft Derivate von Estra-1,3,5(10)trien-17-on-3-amino-Verbindungen und Verfahren zur Verwendung dieser Verbindungen bei der Behandlung von Estrogen-abhängigen Erkrankungen.

[0007] Die U.S.-Patente Nr. 5,556,847 und 5,763,492 betreffen steroide bzw. nicht-steroide Sulfataseinhibitoren und Verfahren zur Verwendung dieser Inhibitoren zum Erzielen einer Gedächtnisverbesserung. Die Verwendung dieser Inhibitoren bei der Behandlung von Estrogen-abhängigen Erkrankungen wird nicht offenbart.

[0008] Die U.S.-Patente Nr. 5,616,574 und 5,604,215 offenbaren steroide Sulfataseinhibitoren und Verfahren zu deren Verwendung. Im Gegensatz zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die offenbarten Verbindungen starke Estrogene, die zu Estrogen metabolisieren.

[0009] Das U.S.-Patent Nr: 5,763,432 offenbart steroide Inhibitoren der Estronsulfatase; das Patent scheint die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder Verbindungen, bei denen der Substituent an der Position C17 eines Steroidkerns mit einer Lipiddoppelschicht wechselwirkt, nicht zu offenbaren.

[0010] „Steroids: Structure, Function and Regulation", US, Elsevier Science Publishers, New York, NY, Band 63, Nr. 7-7, 8. Juli 1998, Seiten 425–432, offenbart die Entwicklung von starken nicht-estrogen Estronsulfatase-Inhibitoren.

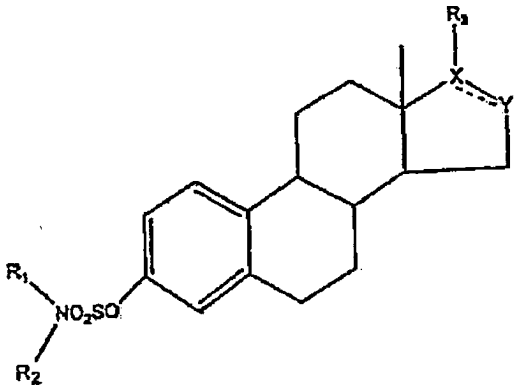
[0011] US-A-5,556,847 offenbart Verfahren zum Bewirken einer Gedächtnisverbesserung, die durch steroide Sulfataseinhibitoren vermittelt wird.

[0012] WO 97/14712 A offenbart Sulfamatderivate von 1,3,5(10)-Estratrien-Derivaten.

[0013] WO 98/32763 offenbart steroide Inhibitoren der Estronsulfatase.

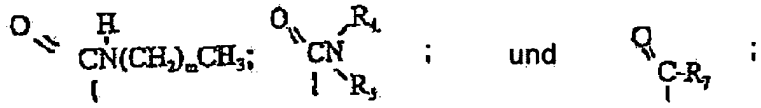
[0014] Es bleibt ein Bedarf an starken Sulfataseinhibitoren, die metabolisch stabil sind, selektiver sind und keine Estrogenwirkung aufweisen.

[0015] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel

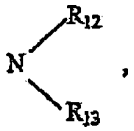


(2)

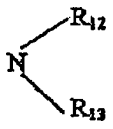
bereitgestellt, wobei R_1 und R_2 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom und einem Niederalkylrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_3 ausgewählt ist aus den Gruppen:



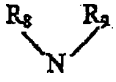
R_4 und R_5 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und gerad- oder verzweigtkettigen Alkoxyresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, wobei jedoch, wenn einer der Reste R_4 oder R_5 ein Wasserstoffatom ist, der andere kein geradkettiger Alkylrest mit vier bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist;
R_7 ausgewählt ist aus



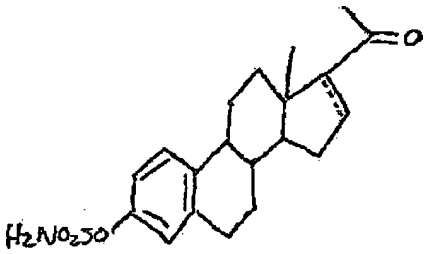
einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen, und R_{12} und R_{13} unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und Alkoxyresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, wobei jedoch, wenn R_7



ist und einer der Reste R_{12} oder R_{13} ein Wasserstoffatom ist, der andere kein geradkettiger Alkylrest mit vier bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist;
m gleich 0 bis 2 ist; und
X und Y beide Kohlenstoffatome sind und die Bindung zwischen X und Y entweder einfach oder doppelt ist, mit der Ausnahme dass, wenn R_3



ist, die Bindung zwischen X und Y einfach ist;
mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht

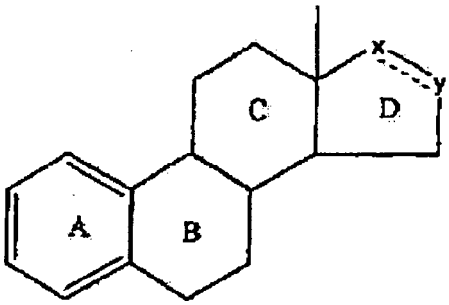


ist.

[0016] Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden in den anhängenden Ansprüchen dargelegt.

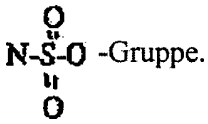
Zusammenfassung der Erfindung

[0017] Die vorliegende Erfindung erfüllt den vorstehend beschriebenen Bedarf durch Bereitstellen von nicht-estrogenen Verbindungen, die als steroide Sulfataseinhibitoren von Nutzen sind. Diese Verbindungen umfassen allgemein ein substituiertes Steroid-Ringsystem mit 4 verbundenen Ringen; bei den Verbindungen der vorliegenden Offenbarung wird diese Struktur von der Formel 1 allgemein dargestellt:



(1)

wobei X und Y beide Kohlenstoffatome sind und die Bindung zwischen X und Y entweder einfach oder doppelt ist, wie nachstehend ausführlicher beschrieben wird. Die Verbindungen der vorliegenden Offenbarung können allgemein als Sulfataseinhibitoren beschrieben werden und erhalten dieses Inhibitorvermögen durch das Vorhandensein einer



-Gruppe.

[0018] Das Stickstoffatom dieser Gruppe kann mit einem oder mehreren Wasserstoffatomen, einem oder mehreren Niederalkylresten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Kombinationen davon weiter substituiert sein. Die vorliegenden Verbindungen umfassen daher eine Sulfamatgruppe oder eine 6-gliedrige cyclische Sulfamatgruppe, die an den „A"-Ring des Steroidkerns gebunden ist, wodurch eine Verbindung mit 5 verbundenen Ringen entsteht. Insbesondere kann die Gruppe an den „A"-Ring des Steroidkerns gebunden sein, wobei dieser Fall durch einen Sulfamatester des Steroids dargestellt wird. Bei einer anderen Ausführungsform können die Atome „N", „S" und ein durch eine Einfachbindung an das S-Atom gebundenes Atom „0" zusammen mit einem an das N-Atom gebundenes Kohlenstoffatom einen fünften Ring bilden, der dem „A"-Ring des Steroidkerns benachbart ist. Die Bindung zwischen dem N-Atom und dem Kohlenstoffatom kann eine Doppelbindung sein, wobei in diesem Fall ein Oxathiazindioxid dargestellt wird, oder sie kann eine Einfachbindung sein, wobei in diesem Fall ein Dihydrooxathiazindioxid-Ring dargestellt wird.

[0019] Die vorliegende Offenbarung betrifft auch Verfahren zum Synthetisieren der darin offenbarten steroiden Sulfataseinhibitoren.

[0020] Außerdem betrifft die vorliegende Offenbarung Verfahren zur Verwendung dieser Verbindungen als Sulfataseinhibitoren. Diese Verfahren umfassen allgemein das Einverleiben von einer oder mehreren der Verbindungen in einen geeigneten pharmazeutischen Träger und das Verabreichen einer therapeutisch oder prophylaktisch wirksamen Menge der Verbindung an einen Patienten.

[0021] Eine Ausführungsform dieser Offenbarung ist das Bereitstellen von Verbindungen zum Hemmen des im Körper hergestellten Steroidsulfataseenzyms.

[0022] Eine weitere Ausführungsform der Offenbarung ist das Bereitstellen von Estronsulfataseinhibitor-Verbindungen, die eine Antitumorwirkung oder eine mit Antiestrogen- und Aromataseinhibitoren synergistische Wirkung aufweisen.

[0023] Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Offenbarung ist das Bereitstellen von Estronsulfataseinhibitor-Verbindungen, die eine Wirkung gegen Estrogen-abgängige Erkrankungen aufweisen.

[0024] Eine weitere Ausführungsform der Offenbarung ist das Bereitstellen von Verfahren zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung eines Patienten mit den Sulfataseinhibitor-Verbindungen der vorliegenden Offenbarung.

[0025] Eine weitere Ausführungsform dieser Offenbarung ist das Bereitstellen von Derivaten von Sulfataseinhibitor-Verbindungen, die nicht zu estrogenen Verbindungen metabolisiert werden.

[0026] Diese und weitere Ausführungsformen der Erfindung werden dem Fachmann durch die nachstehende Beschreibung und die anhängenden Ansprüche weiter verständlich werden.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

[0027] **Fig.** 1 zeigt die Reaktionskette der Estronsulfatsase allgemein.

[0028] Fig. 2 zeigt die Art und Weise, in der ein durch „R_3" dargestellter C17-Substituent mit einer Lipiddoppelschicht wechselwirkt.

[0029] Fig. 3 zeigt ein Schema zur Herstellung einer Verbindung der Klasse 1 gemäß den Verfahren von Beispiel 1.

[0030] Fig. 4 zeigt ein Schema zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 2 gemäß den Verfahren von Beispiel 2.

[0031] Fig. 5 zeigt ein Schema zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 2 gemäß den Verfahren von Beispiel 2.

[0032] Fig. 6 zeigt ein Schema zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 2 gemäß den Verfahren von Beispiel 2.

[0033] Fig. 7 zeigt ein Schema zur Herstellung einer Verbindung der Klasse 3 gemäß den Verfahren von Beispiel 3.

[0034] Fig. 8 zeigt ein Schema zur Herstellung einer Verbindung der Klasse 4.

[0035] Fig. 9 zeigt ein Reaktionsschema zur Herstellung einer Verbindung der Klasse 10 gemäß den Verfahren von Beispiel 5.

[0036] Fig. 10 zeigt ein Reaktionsschema zur Herstellung einer Verbindung der Klasse 12.

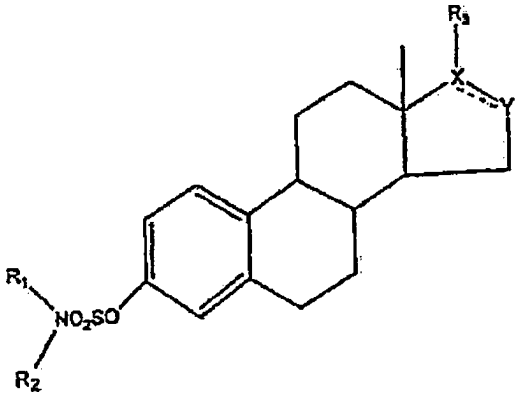
[0037] Fig. 11 zeigt ein Schema zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 2 gemäß den Verfahren von Beispiel 4.

[0038] Fig. 12 zeigt ein Schema zur Herstellung einer Verbindung der Klasse 6 gemäß den Verfahren von Beispiel 6.

Ausführliche Beschreibung

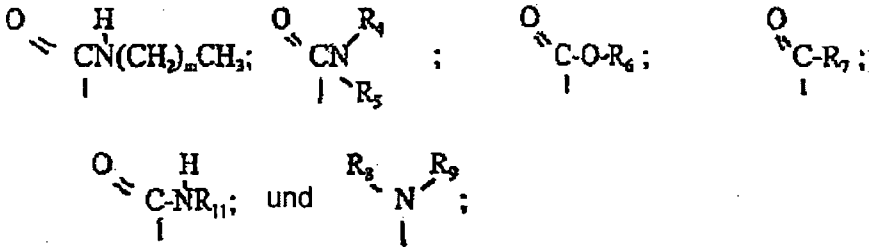
[0039] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „Patient" auf Mitglieder des Tierreichs, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Menschen.

[0040] Die vorliegende Offenbarung betrifft Verbindungen der Formel 2,

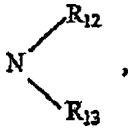


(2)

wobei R_1 und R_2 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom und einem Niederalkylrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_3 ausgewählt ist aus den Gruppen:



R_4 und R_5 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und gerad- oder verzweigtkettigen Alkoxyresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_6 ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen;
R_7 ausgewählt ist aus



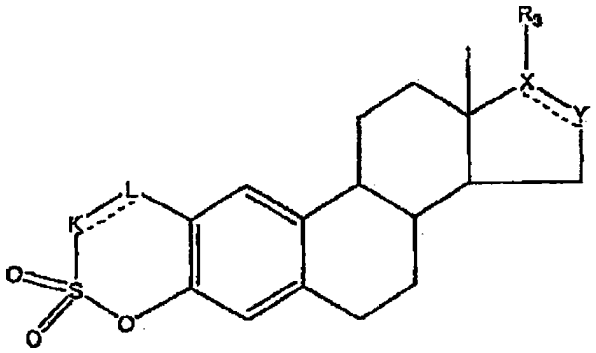
$-OR_{14}$, einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen, R_{12} und R_{13} unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und gerad- oder verzweigtkettigen Alkoxyresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, und R_{14} ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen;
R_8 ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_9 ausgewählt ist aus gerad- oder verzweigtkettigen Alkanoylresten mit einem bis fünfzehn Kohlenstoffatomen, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen, $CO(CH_2)_mCH_3$ und COR_{10};
R_{10} ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist, wobei jedoch der Alkylrest nicht verzweigtkettig ist, wenn der Alkylrest ein C_1- oder C_2-Alkylrest ist;
m gleich 0 bis 2 ist;
R_{11} ein verzweigtkettiger Alkylrest mit drei bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist; und
X und Y beide Kohlenstoffatome sind und die Bindung zwischen X und Y entweder einfach oder doppelt ist, mit der Ausnahme dass, wenn R_3



ist, die Bindung zwischen X und Y einfach ist.

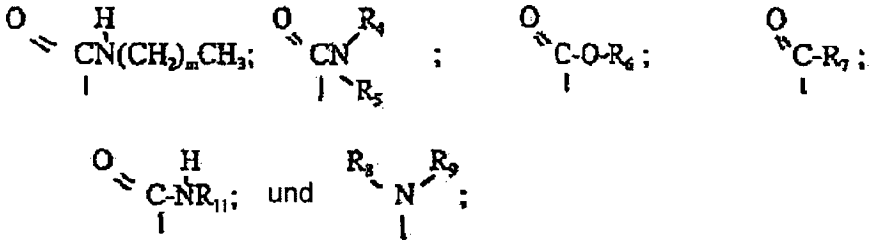
[0041] Wie der Fachmann sieht, handelt es sich bei diesen Verbindungen um Estrone, insbesondere 1,3,5(10)-Triene. Geeignete Steroid-Ringsysteme umfassen folgende substituierte Estrone:
2-OH-Estron
2-Methoxyestron
4-OH-Estron
6-alpha-OH-Estron
7-alpha-OH-Estron
7-alpha-Alkylamidoestron
16-alpha-OH-Estron
16-beta-OH-Estron.

[0042] Die vorliegende Offenbarung betrifft ferner Verbindungen der Formel (3),

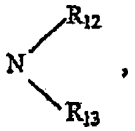


(3)

wobei R_3 ausgewählt ist aus:

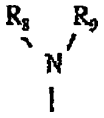


R_4 und R_5 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und gerad- oder verzweigtkettigen Alkoxyresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_6 ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen;
R_7 ausgewählt ist aus



$-OR_{14}$, einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen, R_{12} und R_{13} unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und gerad- oder verzweigtkettigen Alkoxyresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, und R_{14} ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen;
R_8 ausgewählt ist aus einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_9 ausgewählt ist aus gerad- oder verzweigtkettigen Alkanoylresten mit einem bis fünfzehn Kohlenstoffatomen, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylresten mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen, $CO(CH_2)_mCH_3$ und COR_{10};
R_{10} ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist, wobei jedoch der Alkylrest nicht verzweigtkettig ist, wenn der Alkylrest ein C_1- oder C_2-Alkylrest ist;
m gleich 0 bis 2 ist;
R_{11} ein verzweigtkettiger Alkylrest mit drei bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist;
X und Y beide Kohlenstoffatome sind und die Bindung zwischen X und Y entweder einfach oder doppelt ist,

mit der Ausnahme dass, wenn R_3

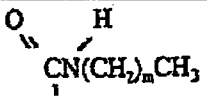
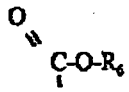
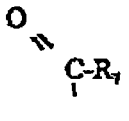
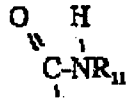
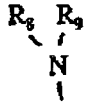


ist, die Bindung zwischen X und Y einfach ist; und
K ein Stickstoffatom ist und L ein Kohlenstoffatom ist, und die Bindung zwischen K und L entweder einfach oder doppelt ist.

[0043] Bei den Verbindungen der Formeln 2 und 3 stellen „X", „Y" und „L" jeweils Kohlenstoffatome dar, während „K" ein Stickstoffatom darstellt; die Bindung, die X und Y bzw. K und L verbindet, kann allgemein eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung sein. Wenn die Bindung eine Einfachbindung ist, weisen X und K ein daran gebundenes Wasserstoffatom auf, und Y und L weisen zwei daran gebundene Wasserstoffatome auf.

[0044] Somit sind zahlreiche Estrone Gegenstand der vorliegenden Offenbarung. Zum Zweck einer einfachen Bezugnahme werden diese Verbindungen, die allgemein eine der vorstehend angegebenen Formeln 2 oder 3 aufweisen, hier in Abhängigkeit von dem Substituenten „R_3" wie in der nachstehenden Tabelle 1 angegeben als Verbindungen der Klasse 1 bis Klasse 12 bezeichnet: Klasse 1 bis Klasse 6 bezeichnen Verbindungen der Formel 2, während Klasse 7 bis Klasse 12 Verbindungen der Formel 3 bezeichnen.

Tabelle 1

Klasse für Formel 2	Klasse für Formel 3	R_3
Klasse 1	Klasse 7	
Klasse 2	Klasse 8	
Klasse 3	Klasse 9	
Klasse 4	Klasse 10	
Klasse 5	Klasse 11	
Klasse 6	Klasse 12	

[0045] Vorzugsweise sind sowohl R_1 als auch R_2 Wasserstoffatome. Weitere bevorzugte Verbindungen umfassen Verbindungen der Klassen 1 und 7, wobei m gleich 2 ist; Verbindungen der Klassen 2 und 8, wobei sowohl R_4 als auch R_5 CH_3 sind; Verbindungen der Klassen 2 und 8, wobei R_4 ein Wasserstoffatom ist und R_5 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis acht Kohlenstoffatomen oder ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkoxyrest mit einem bis drei Kohlenstoffatomen ist; Verbindungen der Klassen 2 und 8, wobei R_4 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis fünf Kohlenstoffatomen ist und R_5 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen ist; Verbindungen der Klassen 3 und 9, wobei R_6 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis acht Kohlenstoffatomen ist, insbesondere CH_2CH_3; Verbindungen der Klassen 4 und 10, wobei R_7 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis acht

Kohlenstoffatomen ist, insbesondere ein geradkettiger Alkylrest mit drei Kohlenstoffatomen (Propyl); Verbindungen der Klassen 4 und 10, wobei R_7



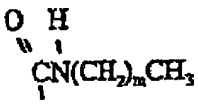
ist, R_{12} und R_{13} beide ein Wasserstoffatom, Methyl, Propyl oder Isopropyl sind; oder R_{12} Ethyl ist und R_{13} Isopropyl ist; Verbindungen der Klassen 5 und 11, wobei R_{11} ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit drei bis acht Kohlenstoffatomen ist, insbesondere ein verzweigtkettiger Alkylrest mit drei Kohlenstoffatomen (Isopropyl); Verbindungen der Klassen 6 und 12, wobei R_8 ein Wasserstoffatom oder ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen ist und R_9 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest mit zwei bis acht Kohlenstoffatomen oder ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkanoylrest mit einem bis acht Kohlenstoffatomen ist; und Verbindungen der Klassen 6 und 12, wobei R_8 ein Wasserstoffatom ist und R_9 ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkanoylrest mit vier Kohlenstoffatomen ist.

[0046] Die Verbindungen der vorliegenden Offenbarung sind als Sulfataseinhibitoren von Nutzen. Diese Verbindungen umfassen allgemein einen substituierten Steroidkern. Der Substituent ist an der Position C17 des Kerns an den Steroidkern gebunden. Dies wird in den Formeln 2 und 3 als der Rest „R_3" dargestellt. Wegen der einzigartigen Substituenten an der Position C17 des Steroidkerns der vorliegenden Erfindung ist das Steroidmolekül, das nach der Inaktivierung des Enzyms freigesetzt wird, nicht estrogen. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wirken als auf das aktive Zentrum gerichtete irreversible Inhibitoren der Estronsulfatase. Die Sulfamatgruppe erkennt und bindet die Steroidsulfatase oder die Estronsulfatase in der Reaktionskette der Estronsulfatase, wodurch die Umwandlung von Estronsulfat zu Estron verhindert wird. Die Reaktionskette der Estronsulfatase ist in **Fig.** 1 gezeigt.

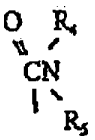
[0047] Außerdem stellen die einzigartigen Substituenten an der Position C17 des Steroidkerns eine verstärkte Sulfatasehemmung im Vergleich zu Verbindungen ohne diese Substituenten bereit. Da es sich bei der Estronsulfatase um ein membrangebundenes Enzym handelt, stellen die hier beschriebenen Substituenten an der Position C17 eine hydrophobe Wechselwirkung zwischen dem Substituenten und den Lipiddoppelschichten von verschiedenen Membranen des Patienten bereit. Diese Wechselwirkung bewirkt eine Zunahme der Bindungsaffinität des Inhibitors an das Enzym. Wie in Fig. 2 dargestellt ist, wechselwirkt der Substituent an C17 (R_3) mit den beiden Schichten (**14** und **16**) der Lipiddoppelschicht einer Membran. Hydrophobe Wechselwirkung hält den Substituenten innerhalb der Doppelschicht. Diese zusätzliche Bindungsstelle führt zu einer stärkeren Sulfatase-hemmenden Wirkung.

[0048] Die vorliegende Offenbarung betrifft ferner die Synthese der vorstehend beschriebenen Verbindungen. In den Fig. 3 bis Fig. 12 sind verschiedene Reaktionsschemen dargestellt.

[0049] Fig. 3 umreißt die Synthese einer Verbindung der Formel 2, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom darstellen und R_3

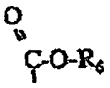


darstellt, wobei m gleich 2 ist. Dabei handelt es sich um eine Verbindung der Klasse 1. Die Fig. 4, Fig. 5 und Fig. 6 zeigen die Synthese von Verbindungen der Klasse 2. Die speziellen Verbindungen, die in Fig. 4 synthetisiert werden, werden von Formel 2 allgemein dargestellt, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom darstellen, R_3



darstellt und R_4 ein Wasserstoffatom, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl darstellt, und R_5 eine beliebige der Gruppen „R_5", die den Verbindungen 11a bis 11s in den Fig. 4, Fig. 5 und Fig. 6 entsprechen, darstellt.

[0050] Fig. 7 zeigt ein Verfahren zum Synthetisieren einer Verbindung der Klasse 3, die von der vorstehenden Formel 2 allgemein dargestellt wird, wobei R_3



darstellt. Das in Fig. 7 gezeigte spezielle Beispiel der Verbindung der Klasse 3 wird von Formel 2 dargestellt, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom darstellen und R_6 einen geradkettigen Alkylrest mit 3 Kohlenstoffatomen darstellt. Fig. 8 zeigt die Synthese einer Verbindung der Klasse 4, die von der vorstehenden Formel 2 allgemein dargestellt wird, wobei R_3

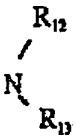


darstellt. Das in Fig. 8 gezeigte spezielle Beispiel der Verbindung der Klasse 4 wird von Formel 2 dargestellt, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom darstellen und R_7 einen geradkettigen Alkylrest mit 3 Kohlenstoffatomen darstellt. Dem Fachmann ist es selbstverständlich, dass die Figuren spezielle Ausführungsformen der verschiedenen Verbindungen, die von Formel 2 allgemein dargestellt werden, zeigen; andere Verbindungen der Formel 2 mit anderen Resten „R" oder anderen Werten von „m" können gemäß den in den Figuren allgemein umrissenen Schemen und unter Durchführung der notwendigen Substitutionen vom Fachmann leicht hergestellt werden.

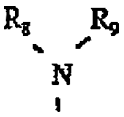
[0051] Die Fig. 9 und Fig. 10 zeigen Syntheseschemen zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 10 und der Klasse 12. Insbesondere zeigt Fig. 9 die Synthese einer Verbindung der Klasse 10, die von der Formel 3 dargestellt wird, wobei R_3



darstellt, R_7

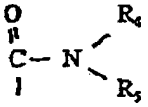


darstellt, R_{12} ein Wasserstoffatom darstellt und R_{13} einen geradkettigen Alkylrest mit 3 Kohlenstoffatomen (Propyl) darstellt. Fig. 10 zeigt die Synthese von Verbindungen der Klasse 12, die von der vorstehenden Formel 3 dargestellt werden, wobei R_3



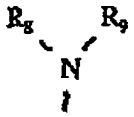
darstellt, R_8 ein Wasserstoffatom darstellt und R_9 einen geradkettigen Alkanoylrest mit 3 Kohlenstoffatomen darstellt. Auch hier können gemäß den in den Fig. 9 und Fig. 10 gezeigten allgemeinen Syntheseschemen Verbindungen, die von der vorstehenden Formel 3 allgemein dargestellt werden, mit einer Vielzahl von Substituenten unter Verwendung der benötigten Verbindungen hergestellt werden, um den gewünschten Sulfatase-einhibitor zu erhalten.

[0052] Fig. 11 zeigt ein Syntheseschema zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 2. Die in Fig. 11 synthetisierten speziellen Verbindungen werden von Formel 2 allgemein dargestellt, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom darstellen, R_3



darstellt, R_4 ein Wasserstoffatom oder Methyl darstellt, und R_5 eine der Gruppen „R_5" darstellt, die den Verbindungen 29d, 29e, 29f, 29g, 29h und 29m in Fig. 11 entsprechen.

[0053] Fig. 12 zeigt ein Syntheseschema zur Herstellung von Verbindungen der Klasse 6. Die in Fig. 12 synthetisierte spezielle Verbindung wird von Formel 2 allgemein dargestellt, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom darstellen, R_3



darstellt, R_8 ein Wasserstoffatom darstellt und R_9 eine Butyrylgruppe darstellt.

[0054] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Verwendung der vorstehend beschriebenen Verbindungen zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung eines Patienten gegen eine Estrogen-abhängige Erkrankung. Solche Erkrankungen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Brustkrebs, Vaginalkrebs, Endometriumkrebs, Ovarialkrebs und Endometriose.

[0055] Die Verfahren der vorliegenden Offenbarung umfassen folgende Schritte: a) Einverleiben von einer oder mehreren der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einen geeigneten pharmazeutischen Träger; und b) Verabreichen von entweder einer therapeutisch wirksamen Dosis oder einer prophylaktisch wirksamen Dosis der in den Träger einverleibten Verbindungen an einen Patienten.

[0056] Der Begriff „geeigneter pharmazeutischer Träger" bezeichnet jeden Träger zum Verabreichen von Verbindungen an einen Patienten, der im Stand der Technik der Pharmazie bekannt ist. Es kann jeder geeignete pharmazeutische Träger verwendet werden, sofern keine Verträglichkeitsprobleme entstehen. Ein bevorzugter pharmazeutischer Träger ist physiologische Kochsalzlösung (0,9% Natriumchlorid), 95% Dextrose in Wasser.

[0057] Das Verabreichen einer wirksamen Dosis oder einer wirksamen Menge des Sulfataseinhibitors an einen Patienten kann durch parenterale Injektion, wie z. B. intravenös, intrathekal, intramuskulär oder intraarteriell, durchgeführt werden. Die Verbindungen können auch oral oder transdermal verabreicht werden, oder durch ein beliebiges anderes dem Fachmann bekanntes Verfahren. Die orale Verabreichung ist bevorzugt.

[0058] Wie hier verwendet, bezeichnen die Begriffe „wirksame Menge" und „wirksame Dosis" die Menge von einer oder mehreren der hier offenbarten Verbindungen, die benötigt wird, um zumindest ein gewisses Maß an Enzymhemmung in dem Patienten zu erzielen. Üblicherweise wird dies eine Menge sein, die ausreicht, um ein gewünschtes Ergebnis oder eine gewünschte Behandlung bei einem Patienten zu bewirken, wie z. B. das Verringern einer Tumorgröße oder das Absenken der Estrogenkonzentration. Der Begriff „therapeutisch wirksame Menge" bezeichnet die Menge von einer oder mehreren der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die benötigt wird, um einen Patienten therapeutisch zu behandeln. Eine solche Behandlung ist bei Patienten mit einer Estrogen-abhängigen Erkrankung angemessen. Ähnlich bezeichnet der Begriff „prophylaktisch wirksame Menge" die Menge von einer oder mehreren der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die benötigt wird, um einen Patienten prophylaktisch zu behandeln. Eine solche Behandlung ist bei Patienten angemessen, die beispielsweise einen chirurgischen Eingriff zum Entfernen von krebsartigen Geweben erfahren; die Verbindungen der vorliegenden Erfindung würden verabreicht werden, um das Wachstum aller erscheinenden neuen Tumorzellen zu hemmen. Selbstverständlich gibt es eine Überlappung zwischen der „therapeutischen" und der „prophylaktischen" Behandlung.

[0059] Dem Fachmann ist es selbstverständlich, dass die Dosierung der verabreichten Verbindung, der Verabreichungsweg und die Dauer der Therapie des behandelten Individuums abhängen wird, wobei Faktoren wie die bestimmte Estrogen-abhängige Erkrankung, die behandelt wird, das Körpergewicht des Patienten, andere Therapien, die zur Behandlung des Patienten eingesetzt werden, und der Zustand, die klinische Antwort und die Toleranz des Patienten berücksichtigt werden. Die Dosierung, der Verabreichungsweg und die Dauer der Therapie können von einem Fachmann nach der Auswertung von diesen und ähnlichen Faktoren bestimmt werden. Bei einem typischen Patienten wird es sich um eine Frau nach der Menopause oder eine Frau vor der Menopause, die eine Ovarektomie erfahren hat, handeln. Obwohl die Dosierung und der Verabreichungsweg von Patient zu Patient variieren werden, wird eine typische Dosis im Bereich zwischen 0,005 mg und 2 mg der vorliegenden Verbindungen pro kg Körpergewicht betragen, wobei sie täglich verabreicht werden wird.

Beispiele

[0060] Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung veranschaulichen und dürfen nicht als die Erfindung auf irgendeine Weise beschränkend aufgefasst werden.

[0061] Für alle Beispiele wurden die Chemikalien und das Silicagel von Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) erworben. Die Chemikalien wurden durch Dünnschichtchromatographie und NMR bezüglich ihrer Reinheit geprüft. Die Biochemikalien, das Estron und das Estronsulfat wurden von Sigma Chemical Company

(St. Louis, MO) erworben. Das [6,7-^{3}H]-Estronsulfat wurde von Dupont Company erworben. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Thomas Hoover-Kapillarschmelzpunktgerät bestimmt und wurden nicht korrigiert. Die Protonen-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker WH-300 (300 MHz) Spektrophotometer erhalten. Die Elementaranalysen wurden von Atlantic Microlab Inc. (Norcross, GA) durchgeführt. Radioaktive Proben wurden mit Packard Tri-Carb 4530 und Beckman LS-6500 Flüssigkeitsszintillationszählern analysiert. Bei dem flüssigen Szintillationsgemisch handelte es sich um Ecolume (ICN, Costa Mesa, CA) und Packard Utima Gold.

Beispiel 1

Herstellung von Verbindungen der Klasse 1

[0062] Die Referenzzahlen entsprechen denen, die in Fig. 3 gezeigt sind.

Synthese von 3-Benzyloxyestron (Verbindung 2)

[0063] Zu einer Lösung von Estron (Verbindung 1), umfassend 5 g (22 mmol) Verbindung 1 in Aceton (150 ml), wurden K_2CO_3 (4,56 g, 33 mmol) und Benzylbromid (3,9 ml, 33 mmol) zugesetzt. Die Lösung wurde 2 Tage refluxiert, anschließend wurde die Lösung zur Trockne eingedampft und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösung zur Trockne eingedampft, um einen gelblichen Feststoff zu ergeben. Überschüssiges Benzylbromid in dem Feststoff wurde mit Petrolether ausgewaschen, um einen weißen Feststoff (Verbindung 2) zu ergeben. Der Feststoff wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet (etwa 81% Ausbeute).

Synthese von 3-Benzyloxy-17-(trifluormethansulfonyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen (Verbindung 3)

[0064] Zu einer Lösung von Verbindung 2, umfassend 4,8 g (13 mmol) Verbindung 2 in CH_2Cl_2 (70 ml) wurde 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin (3 g, 14 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (6 g, 27 mmol) bei 0°C zugesetzt. Das Gemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat mit einer 10%-igen Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert, eingedampft und chromatographiert (Petrolether/Ethylacetat, 2:1), um einen gelblichen Feststoff (5,2 g, 84,5%) (Verbindung 3) zu ergeben.

Synthese von 3-Benzyloxy-17-(N-propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen (Verbindung 4)

[0065] Ein Gemisch der Triflatverbindung 3 (1,4 g, 3,02 mmol), Palladium(II)acetat (60 mg, 0,26 mmol), 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (DPPP) (110 mg, 0,26 mmol), Triethylamin (2 ml) und n-Propylamin (7 ml) in Dimethylformamid (DMF, 20 ml) wurde 5,5 h bei 70°C erwärmt, wobei es mit Kohlenmonoxid durchperlt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit 10%-iger wässriger Salzsäure (HCl), 10%-igem wässrigen Natriumbicarbonat ($NaHCO_3$) und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Natriumsulfat (Na_2SO_4) getrocknet und konzentriert, anschließend wurde der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt und mit Petrolether/Ethylacetat (EtOAc) (4:1) eluiert, um das reine α,β-ungesättigte Amid (Verbindung 4) (1,04 g, 80%) zu ergeben. Schmelzpunkt 136–138°C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,99 (s, 3H, CH_3), 3,22–3,29 (q, 2H, $NHCH_2$), 5,0 (s, 2H, CH_2Ph), 5,63 (brs, 1H, NH), 6,30 (brs, 1H, 16-CH), 6,70 (d, 1H, ArH), 6,74–6,78 (dd, 1H, ArH), 7,17 (d, 1H, ArH), 7,29–7,42 (m, 5H, CH_2Ph).

Synthese von 3-Hydroxy-17-(N-propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen (Verbindung 5)

[0066] Verbindung 4 (0,9 g, 2,09 mmol) wurde in Chloroform (30 ml) gelöst, anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Trimethylsilyliodid (TMS-I, 0,9 ml, 6,28 mmol) in einer Portion bei Raumtemperatur zugesetzt und die Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Lösung wurde Methanol (15 ml) zugesetzt, um die Umsetzung zu löschen, anschließend wurde das Methanol unter verringertem Druck abgedampft. Die verbleibende Chloroformlösung wurde mit einer 10%-igen Natriumthiosulfatlösung gewaschen, um das Iodid zu neutralisieren, anschließend wurde die Lösung mit Natriumsulfat (Na_2SO_4) getrocknet. Die Lösung wurde eingedampft und chromatographiert, wobei eine Gradientenelution von reinem CH_2Cl_2 bis 10% Ethylacetat in CH_2Cl_2 verwendet wurde, um 605 mg der Verbindung 5 (85,1% Ausbeute) zu ergeben. Schmelzpunkt 168,5–169°C; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,99 (s, 3H, CH_3), 3,23–3,29 (q, 2H, $NHCH_2$), 4,66 (s, 1H, OH), 5,64 (brs, 1H, NH), 6,30 (brs, 1H, 16-CH), 6,55 (d, 1H, ArH), 6,59–6,63 (dd, 1H, ArH), 7,12 (d, 1H, ArH).

Synthese von Verbindung 6

[0067] Einer Lösung umfassend 400 mg (0,93 mmol) Verbindung 5 und 2,6-Di-tert-butyl-4-methylpyridin (DBMP) (0,6 g, 2,79 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) wurde Sulfamoylchlorid (1 g, 8,6 mmol) bei 0°C portionsweise unter Rühren zugesetzt. Die Lösung wurde 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde bis zum Neutralwerden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der so erhaltene Feststoff wurde durch Chromatographie gereinigt (CH_2Cl_2/Petrolether/Ethylacetat, 2:2:1), um 404 mg der Verbindung 6 (82,7%) zu ergeben. Schmelzpunkt 185,3–186°C; ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,91 (s, 3H, CH_3), 3,04 (t, 2H, $NHCH_2$), 6,34, (brs, 1H, 16-CH), 6,98 (d, 1H, ArH), 6,99–7,02 (dd, 1H, ArH), 7,32 (d, 1H, ArH), 7,74 (brs, 1H, $NHCH_2$), 7,89 (s, 2H, NH_2). Analyse berechnet für $C_{22}H_{30}N_2O_4S$: C, 63,13; H, 7,22; N, 6,69. Gefunden: C, 63,36; H, 7,24; N, 6,63.

Synthese von 17β-(N-Propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (7)

[0068] Eine Lösung umfassend 108 mg Verbindung 6 in 7 ml Ethanol wurde 5 h über 15 mg Palladium (10 Gew.-% auf Aktivkohle, 50% Feuchtanteil) unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration mit Kieselger entfernt, anschließend wurde das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt (Hexan/EtOAc, 1:1), um die reine Verbindung 7 (87 mg, 80%) zu ergeben. ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,59 (s, 3H, CH_3), 0,84 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH_2CH_3), 2,90 (dt, 2H, J = 5,8, 7,3 Hz, $NHCH_2$), 3,07–3,20 (m, 1H, 17-CH), 6,95 (d, 1H, J = 2,6 Hz, ArH), 7,00 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,46 (brt, 1H, J = 5,8 Hz, $NHCH_2$), 7,83 (brs, 2H, NH_2).

Beispiel 2

Herstellung von Verbindungen der Klasse 2

[0069] Die Referenzzahlen entsprechen denen, die in den Fig. 4, Fig. 5 und Fig. 6 gezeigt sind.

Synthese von 17-(N-Butylcarbamoyl)-3-(methoxy)estra-1,3,5(10),16-tetraen (9a)

[0070] Oxalylchlorid, 0,84 ml, wurde einer Lösung mit 750 mg Verbindung 8 (beschrieben in Tetrahedron Letters, 26, 1109–1112, 1985) in 25 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 bei 0°C zugesetzt. Die Lösung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und des Oxalylchlorids wurden dem Reaktionsgemisch 20 ml wasserfreies Tetrahydrofuran (THF) zugesetzt. Die aus 4 ml bestehende Lösung wurde einer Lösung, umfassend 0,19 ml Butylamin in 2 ml THF bei 0°C, zugesetzt, anschließend wurde die Lösung 2 Stunden gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurden 5 ml Wasser zugesetzt. Das so erhaltene Präzipitat wurde filtriert und mit 3 ml Isopropylether pulverisiert, um Verbindung 9a zu ergeben (124 mg, 70%).

Synthese von 17-(N-Butylcarbamoyl)-3-(hydroxy)estra-1,3,5(10),16-tetraen (10a)

[0071] Zu einer Lösung umfassend 119 mg Verbindung 9a in 2 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 wurden 0,64 ml BBr_3 (1 M Lösung in CH_2Cl_2) bei –15°C unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde 1,3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zusetzen von Methanol und Wasser bei 0°C gelöscht. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit Chloroform ($CHCl_3$) extrahiert. Die kombinierte organische Schicht wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde mit 2,5 ml EtOAc und 2,5 ml Hexan pulverisiert, um Verbindung 10a zu ergeben (89 mg, 78%).

Synthese von 17-(N-Butylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11a)

[0072] Natriumhydrid (20 mg) wurde einer Lösung mit 73 mg Verbindung 10a in 2 ml wasserfreiem DMF bei 0°C zugesetzt. Die Lösung wurde 25 Minuten gerührt, dann wurden 126 mg Chlorsulfonamid in einer Portion zugesetzt. Die Lösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch Eis und eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugesetzt. Das so erhaltene Präzipitat wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt ($CHCl_3$/Methanol, 50:1), um Verbindung 11a (85 mg, 96%) zu ergeben. FAB-MS m/z 433 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH_2CH_3), 0,91 (s, 3H, CH_3), 3,08 (dt, 2H, J = 5,6, 6,6 Hz, $NHCH_2$), 6,34 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,71 (t, 1H, J = 5,6 Hz, $NHCH_2$), 7,88 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Pentylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11b)

[0073] Verbindung 11b wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 477 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (t, 3H, J = 6,7 Hz, CH_2CH_3), 0,91 (s, 3H, CH_3), 3,07 (dt, 2H, J = 5,8, 6,6 Hz, $NHCH_2$), 6,34 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,71 (t, 1H, J = 5,8 Hz, $NHCH_2$), 7,88 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Hexylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11c)

[0074] Verbindung 11c wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 461 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,91 (s, 3H, CH_3), 3,07 (dt, 2H, $NHCH_2$), 6,34 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,71 (brt, 1H, $NHCH_2$), 7,88 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Isobutylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11d)

[0075] Verbindung 11d wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 433 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (d, 6H, J = 6,9 Hz, $CH(CH_3)_2$), 0,92 (s, 3H, CH_3), 1,73 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2,78–3,00 (m, 2H, $NHCH_2$), 6,36 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,74 (t, 1H, J = 6,3 Hz, $NHCH_2$), 7,88 (s, 2H, NH2).

Synthese von 17-(N-tert-Butylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11e)

[0076] Verbindung 11 e wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 433 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 3H, CH_3), 1,29 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 6,30 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,01 (m, 1H, ArH), 7,03 (s, 1H, $NHC(CH_3)_3$), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,89 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Methylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11f)

[0077] Verbindung 11 f wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 391 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (s, 3H, CH_3), 2,62 (d, 3H, J = 4,6 Hz, $NHCH_3$), 6,35 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,69 (d, 1H, J = 4,6 Hz, $NHCH_3$), 7,88 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Ethylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11g)

[0078] Verbindung 11g wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 405 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (s, 3H, CH_3), 1,03 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH_2CH_3), 3,12 (m, 2H, CH_2CH_3), 6,36 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,75 (t, 1H, J = 5,7 Hz, $NHCH_2$), 7,89 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Isopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11h)

[0079] Verbindung 11h wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 419 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (s, 3H, CH_3), 1,072 (d, 3H, J = 5,6 Hz, $CH(CH_3)_2$), 1,074 (d, 3H, J = 6,6 Hz, $CH(CH_3)_2$), 3,93 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 6,36 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz; ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,52 (m, 1H, NHCH), 7,88 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-sec-Butylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11i)

[0080] Verbindung 11i wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 433 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH_2CH_3), 0,92 (s, 3H, CH_3), 1,04 (d, 3H, J = 6,6 Hz, $CHCH_3$), 3,75 (m, 1H, $CHCH_3$), 6,34 (s, 1H, 16-CH), 6,98 (s, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,44 (m, 1H, NHCH), 7,89 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-tert-Amylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11j)

[0081] Verbindung 11j wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 447 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH_2CH_3), 0,92 (s, 3H, CH_3), 1,22 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1,23 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 6,29 (s, 1H, 16-CH), 6,85 (m, 1H, NH), 6,98 (s, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,87 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Isoamylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11k)

[0082] Verbindung 11k wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. FAB-MS m/z 447 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (d, 6H, J = 6,6 Hz, $CH(CH_3)_2$), 0,91 (s, 3H, CH_3), 3,10 (m, 2H, $NHCH_2$), 6,33 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,69 (t, 1H, J = 5,6 Hz, $NHCH_2$), 7,88 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N,N-Diethylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11l)

[0083] Verbindung 11l wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. TOF-MS m/z 433 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (s, 3H, CH_3), 1,05 (t, 6H, J = 6,9 Hz, CH_2CH_3), 3,20–3,48 (m, 4H, CH_2CH_3), 5,76–5,82 (m, 1H, 16-CH), 6,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,84 (brs, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Methyl-N-propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11m)

[0084] Verbindung 11m wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Sulfamat 11a beschrieben aus Verbindung 8 hergestellt. TOF-MS m/z 433 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,81 (t, 3H, J = 7,6 Hz, CH_2CH_3), 0,99 (s, 3H, CH_3), 2,74–3,04 (m, 3H, NCH_3), 3,20–3,40 (m, 2H, NCH_2), 5,81 (brs, 1H, 16-CH), 6,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,00 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,84 (brs; 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N-Ethoxycarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11n)

[0085] Verbindung 11n wurde gemäß den in **Fig. 4** gezeigten vier Schritten aus Verbindung 8a hergestellt, die gemäß einem bekannten Verfahren (beispielsweise Tetrahedron Letters 26, 1109–1112, 1985) aus Estronacetat hergestellt wurde. TOF-MS m/z 421 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 3H, CH_3), 1,15 (t, 3H, J = 6,9 Hz, CH_2CH_3), 3,82 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2CH_3), 6,29 (s, 1H, 16-CH), 6,98 (s, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,88 (brs, 2H, NH_2), 10,93 (s, 1H, CONH).

Synthese von 17-Carbamoylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11o)

[0086] Verbindung 11o wurde auf eine ähnliche Weise wie 11a hergestellt, mit der Ausnahme, dass TMS-I anstelle von BBr_3 verwendet wurde. Verbindung 11o wurde aus Verbindung 12 hergestellt. EI-MS m/z 376 M^+; ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (s, 3H, CH_3), 6,44 (brs, 1H, 16-CH), 6,74 (brs, 2H, $CONH_2$), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 7,32 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 7,89 (s, 2H, SO_2NH_2).

Synthese von 17-(N,N-Dimethylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (11p)

[0087] Verbindung 11p wurde auf eine ähnliche Weise wie 11a hergestellt, mit der Ausnahme, dass TMS-I anstelle von BBr_3 verwendet wurde. Verbindung 11p wurde aus Verbindung 12 hergestellt. EI-MS m/z 404 M^+; ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 (s, 3H, CH_3), 2,93 (brs, 6H, $N(CH_3)_2$), 5,86 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, J = 9 Hz, ArH), 7,89 (s, 2H, SO_2NH_2).

Synthese von 17-(N-Methyl-N-methoxycarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (Verbindung 11t)

[0088] Verbindung 11t wurde auf eine ähnliche Weise wie 11a hergestellt, mit der Ausnahme, dass TMS-I anstelle von BBr_3 verwendet wurde. Verbindung 11t wurde aus Verbindung 12 hergestellt. ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (s, 3H, CH_3), 2,98 (s, 3H, NCH_3), 3,40 (s, 3H, OCH_3), 6,10 (s, 1H, 16-CH), 6,95 (s, 1H, ArH), 7,15 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,95 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(N,N-Di-n-propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (Verbindung 11q)

[0089] Verbindung 16q wurde durch Carbonylinsertion-Amidierung aus Verbindung 15 erhalten; Verbindung 11q wurde auf eine ähnliche Weise wie 11a hergestellt, mit der Ausnahme, dass TMS-I anstelle von BBr_3 verwendet wurde. EI-MS m/z 460 M^+; ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (t, 6H, CH_2CH_3), 1,09 (s, 3H, CH_3), 3,30–3,45 (m, 4H, NCH_2), 5,85 (s, 1H, 16-CH), 6,97 (s, 1H, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,95 (s, 2H, SO_2NH_2).

Synthese von 17-(N,N-Diisopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (Verbindung 11r)

[0090] Verbindung 16r wurde durch Carbonylinsertion-Amidierung aus Verbindung 15 erhalten; Verbindung 11r wurde auf eine ähnliche Weise wie 11a hergestellt, mit der Ausnahme, dass TMS-I anstelle von BBr_3 verwendet wurde. EI-MS m/z 460 M^+; ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (s, 3H, CH_3), 1,30 (brs, 12H, $CH(CH_3)_2$), 3,90 (m, 2H, $CH(CH_3)_2$), 5,45 (s, 1H, 16-CH), 6,75 (s, 1H, ArH), 6,85 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,10 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,70 (s, 2H, SO_2NH_2).

Synthese von 17-(N-Ethyl-N-isopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (Verbindung 11s)

[0091] Verbindung 16s wurde durch Carbonylinsertion-Amidierung aus Verbindung 15 erhalten; Verbindung 11s wurde auf eine ähnliche Weise wie 11a hergestellt, mit der Ausnahme, dass TMS-I anstelle von BBr_3 verwendet wurde. EI-MS m/z 446 M^+; ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20 (s, 3H, CH_3), 3,40 (m, 2H, CH_2CH_3), 4,45 (brs, 1H, $CH(CH_3)_2$), 5,90 (s, 1H, 16-CH), 7,15 (s, 1H, ArH), 7,30 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,50 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 8,05 (s, 2H, SO_2NH_2).

Beispiel 3

Herstellung von Verbindungen der Klasse 3

[0092] Die Referenzzahlen entsprechen denen, die in **Fig. 7** gezeigt sind.

Synthese von 3-Benzyloxy-17-(propylcarboxyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen (Verbindung 18)

[0093] Ein Gemisch der Triflatverbindung (Verbindung 15) (1,1 g, 2,37 mmol), Palladium(II)acetat (45 mg, 0,20 mmol), 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (DPPP) (66 mg, 0,16 mmol) und n-Propanol (8 ml) in Dimethylformamid (DMF, 10 ml) wurde 5,5 h bei 60°C erwärmt, wobei es mit Kohlenmonoxid durchperlt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit Natriumsulfat (Na_2SO_4) getrocknet und konzentriert, anschließend wurde der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt und mit Methylenchlorid (CH_2Cl_2) eluiert, um den reinen α,β-ungesättigten Ester (Verbindung 18) (875 mg, 89,1%) zu ergeben. Schmelzpunkt 84–85°C; ^{1}H-NMR 300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,97 (s, 3H, CH_3), 1,00 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH_3), 4,13 (t, 2H, J = 6,6 Hz, OCH_2), 5,05 (s, 2H, CH_2Ph), 6,7–7,4 (m, 9H, 16-H und ArH).

Synthese von 3-Hydroxy-17-(propylcarboxyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen (Verbindung 19)

[0094] Verbindung 18 (780 mg, 1,81 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (16 ml) gelöst, anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Trimethylsilyliodid (TMS-I, 0,9 ml, 6,28 mmol) in einer Portion bei Raumtemperatur zugesetzt und die Lösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Lösung Wasser zugesetzt und das Gemisch 30 min gerührt. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die organische Schicht wurde abgetrennt und mit einer 10%-igen Natriumthiosulfatlösung gewaschen, um das Iodid zu neutralisieren, anschließend wurde die Lösung mit Natriumsulfat (Na_2SO_4) getrocknet. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt und mit Methylenchlorid (CH_2Cl_2)/Ethylacetat (EtOAc) (4:1) eluiert, um Verbindung 19 (590 mg, 95,7%) zu ergeben. Schmelzpunkt 139,7–140,7°C.

Synthese von 17-(n-Propylcarboxyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen (Verbindung 20a) (Vergleichsbeispiel)

[0095] Einer Lösung von Verbindung 19, umfassend 250 mg (0,73 mmol) Verbindung 19 und 2,6-Ditert-butyl-4-methylpyridin (DBMP) (0,6 g, 3,23 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) wurde Sulfamoylchlorid (1 g, 8,6 mmol) bei 0°C portionsweise unter Rühren zugesetzt. Die Lösung wurde 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde bis zum Neutralwerden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der so erhaltene Feststoff wurde durch Chromatographie gereinigt (CH_2Cl_2/EtOAc, 4:1), um 293

mg der Verbindung 20 (95%) zu ergeben. Schmelzpunkt 113,9–115,2°C; ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (s, 3H, CH_3), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz, CH_3), 4,04 (t, 2H, J = 6,3 Hz, OCH_2), 6,78, (brs, 1H, 16-CH), 6,98 (d, 1H, J = 1,8 Hz, ArH), 7,02 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz, ArH), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,91 (s, 2H, NH_2). Analyse berechnet für $C_{22}H_{29}NO_5S$: C, 62,98; H, 6,97; N, 3,34. Gefunden: C, 62,86; H, 6,90; N, 3,32.

Synthese von 17-(Ethylcarboxyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (Verbindung 20b) (Vergleichsbeispiel)

[0096] Verbindung 20b wurde auf eine ähnliche Weise wie Verbindung 20a synthetisiert. ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,95 (s, 3H, 18-CH_3), 1,20 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH_3), 4,10 (q, 2H, J = 7,2 Hz, CH_2), 3,70 (s, 3H, CH_3), 6,70 (s, 1H, 16-CH), 6,92 (s, 1H, ArH), 6,98 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,82 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17-(Methylcarboxyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ylsulfamat (Verbindung 20c) (Vergleichsbeispiel)

[0097] Verbindung 20c wurde auf eine ähnliche Weise wie Verbindung 20a synthetisiert. ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 3H, CH_3), 3,70 (s, 3H, CH_3), 6,80 (s, 1H, 16-CH), 6,98 (s, 1H, ArH), 7,0 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4 Hz, ArH), 7,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 7,90 (s, 2H, NH_2).

Beispiel 4

Herstellung von Verbindungen der Klasse 2

[0098] Die Referenzzahlen entsprechen denen, die in **Fig. 11** gezeigt sind.

Synthese von 17β-(N-Isobutylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (Verbindung 29d)

[0099] Verbindung 29d wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Verbindung 7 beschrieben aus Verbindung 11d hergestellt. TOF-MS m/z 435 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,60 (s, 3H, CH_3), 0,84 (d, 6H, J = 6,9 Hz, $CH(CH_3)_2$), 2,60–3,16 (m, 2H, $NHCH_2$), 6,95 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,00 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,49 (brt, 1H, J = 5,6 Hz, $NHCH_2$), 7,84 (brs, 2H, NH_2).

Synthese von 17β-(N-tert-Butylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (Verbindung 29e)

[0100] Verbindung 29e wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Verbindung 7 beschrieben aus Verbindung 11e hergestellt. FAB-MS m/z 435 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,59 (s, 3H, CH_3), 1,26 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 6,89 (s, 1H, NH), 6,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,87 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17β-(N-Methylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (Verbindung 29f)

[0101] Verbindung 29f wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Verbindung 7 beschrieben aus Verbindung 11f hergestellt. FAB-MS m/z 393 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,60 (s, 3H, CH_3), 2,59 (d, 3H, J = 3,6 Hz, $NHCH_3$), 6,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,01 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,29 (m, 1H, $NHCH_3$), 7,87 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17β-(N-Ethylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (Verbindung 29g)

[0102] Verbindung 29g wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Verbindung 7 beschrieben aus Verbindung 11 g hergestellt. FAB-MS m/z 407 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,60 (s, 3H, CH_3), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH_2CH_3), 3,02 (m, 1H, CH_2CH_3), 3,16 (m, 1H, CH_2CH_3), 6,96 (d, 1H, J = 2,0 Hz, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,47 (t, 1H, J = 5,6 Hz; $NHCH_2$), 7,87 (s, 2H, NH_2).

Synthese von 17β-(N-Isopropylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trin-3-ylsulfamat (Verbindung 29h)

[0103] Verbindung 29h wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Verbindung 7 beschrieben aus Verbindung 11h hergestellt. TOF-MS m/z 421 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,58 (s, 3H, CH_3), 1,00–1,10 (m, 6H, $CH(CH_3)_2$), 3,38–3,50 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 6,95 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,00 (dd, 1H, J = 2,3, 8,6 Hz, ArH), 7,27 (d, 1H, J = 7,9 Hz, NHCH), 7,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,85 (brs, 2H, NH_2).

Synthese von 17β-(N-Methyl-N-propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (Verbindung 29m)

[0104] Verbindung 29m wurde auf eine ähnliche Weise wie für die Synthese von Verbindung 7 beschrieben aus Verbindung 11m hergestellt. TOF-MS m/z 435 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,60–0,68 (m, 3H, CH_3), 0,76–0,88 (m, 3H, CH_2CH_3), 2,70–3,70 (m, 5H, $N(CH_3)CH_2$), 6,95 (d, 1H, J = 2,6 Hz, ArH), 7,00 (dd, 1H, J = 2,6, 8,6 Hz, ArH), 7,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,83 (brs, 2H, NH_2).

Beispiel 5

Herstellung von Verbindungen der Klasse 10

[0105] Die Referenzzahlen entsprechen denen, die in Fig. 9 gezeigt sind.

Synthese von 17-(N-n-Propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-[3,2,e]-1'2'3'-oxathiazin-2,2'-diozid (Verbindung 22) (Vergleichsbeispiel)

[0106] Einer Lösung von Verbindung 21 (0,37 g, 1,0 mmol) in DMF (10 ml) wurde Natriumhydrid (0,115 g, 5 mmol) bei 0°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten gerührt, anschließend wurde Chlorsulfonamid (0,73 g, 5 mmol) zugesetzt. Die Lösung wurde weitere 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine eiskalte gesättigte NH_4Cl-Lösung gegossen und dann mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und anschließend getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie (CH_2Cl_2/EtOAc, 15:1) gereinigt. FAB-MS m/z 428 $(M + H)^+$; NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,70 (s, 3H, CH_3), 6,15 (s, 1H, 16-CH), 7,01 (s, 1H, ArH), 7,55 (m, 1H, NH), 7,70 (s, 1H, ArH), 8,90 (brs, 1H, -CH=N-).

Synthese von 17-(N-n-Propylcarbamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-[3,2,e]-3'4'-dihydro-1'2'3'-oxathiazin-2,2'-dioxid (Verbindung 23) (Vergleichsbeispiel)

[0107] Einer Lösung von Verbindung 22 (0,428 g, 1 mmol) in Methanol (4 ml) wurde $NaBH_4$ (0,037 g, 0,96 mmol) bei 0°C zugesetzt. Die Umsetzung wurde 1 h bei 0°C gerührt, anschließend wurde das Gemisch in gesättigtes NH_4Cl gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4), anschließend wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie (EtOAc/Petrolether, 1:1) gereinigt. FAB-MS m/z 430 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,75 (s, 3H, CH_3), 4,30 (s, 2H, CH_2NHSO_2), 6,20 (s, 1H, 16-CH), 6,55 (s, 1H, ArH), 7,05 (s, 1H, ArH), 7,60 (m, 1H, Amid-NH), 8,25 (m, 1H, CH_2NHSO_2).

Beispiel 6

Herstellung von Verbindungen der Klasse 6

[0108] Die Referenzzahlen entsprechen denen, die in Fig. 12 gezeigt sind.

Synthese von 17β-(Butyrylamino)estra-1,3,5(10)-trien-3-ylsulfamat (Verbindung 30) (Vergleichsbeispiel)

[0109] Verbindung 30 wurde aus Verbindung 24 in drei Schritten (Amidierung, Schutzgruppenentfernung und Sulfamoylierung) gemäß dem von Li et al., Steroids, 63: 425–32 (1998) berichteten Verfahren hergestellt. FAB-MS m/z 421 $(M + H)^+$; ^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65 (s, 3H, CH_3), 0,86 (t, 3H, J = 7,6 Hz, CH_2CH_3), 2,07 (m, 2H, $COCH_2$), 3,81 (m, 1H, 17-CH), 6,96 (d, 1H, J = 2,3 Hz, ArH), 7,00 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 7,48 (m, 1H, J = 8,9 Hz, NHCO), 7,87 (s, 2H, NH_2).

Beispiel 7

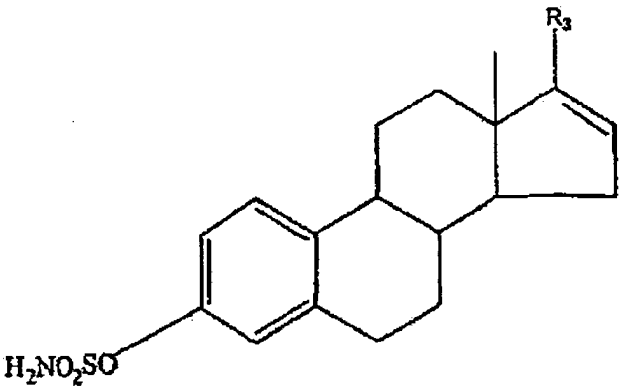
[0110] Die gemäß den Verfahren der vorstehenden Beispiele hergestellten Verbindungen wurden bezüglich der biologischen Aktivität als Hemmer der Sulfataseaktivität unter Verwendung eines in vitro-Umwandlungs-Testverfahrens geprüft. Die geprüften speziellen Verbindungen sind in der nachstehenden Tabelle 2 gezeigt. Wie dem Fachmann bekannt ist, steht dieser Test auf der Grundlage der Hemmung der Umwandlung von ^{3}H-Estronsulfat zu ^{3}H-Estron durch das Enzym Estronsulfatase. Das Endvolumen des Enzymtests betrug 0,15 ml [6.7-^{3}H]-Estronsulfat (Endkonzentration 3,3 mmol/l; 300.000 dpm/Röhrchen); ein Inhibitor mit verschie-

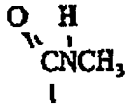
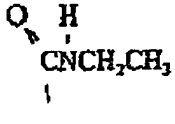
denen Konzentrationen in DMSO und rekombinante menschliche Estronsulfatase (33 ng/Röhrchen) in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung, umfassend 0,25 M Sucrose und 0,04 M Nicotinamid bei einem pH-Wert von 7, wurden einem 1,5 ml-Mikroröhrchen zugegeben. Die menschliche Estronsulfatase war teilweise gereinigt und stammte aus Ovarzellen des chinesischen Hamsters (CHO), in die menschliche Estronsulfatase-cDNA transfektiert worden war. Der Test begann mit dem Zusetzen des Substrats Estronsulfat. Nach 60 Minuten Inkubation bei 37°C wurde 0,5 ml Toluol zugesetzt, um den Test zu löschen. Gleichzeitig wurden Kontrollproben ohne Inhibitor inkubiert. Leerproben wurden durch Inkubieren ohne Estronsulfatase erhalten. Die gelöschten Proben wurden 30 Sekunden gewirbelt und anschließend zentrifugiert (5 Minuten bei 9.000 Upm). Aus jeder gelöschten Probe wurden 250 Mikroliter Toluol gewonnen, um die Menge des gebildeten Produkts zu bestimmen. Die Produktbildung in Proben, die einen Inhibitor enthielten, wurde mit jener von Kontrollproben (ohne Inhibitor), die gleichzeitig gelaufen waren, verglichen. Das Ergebnis wurde als prozentuelle Hemmung bezogen auf eine Kontrollprobe ausgedrückt, dargestellt als

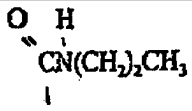
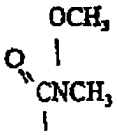
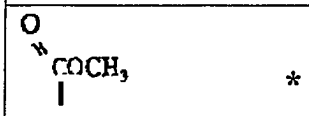
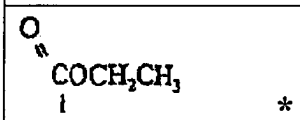
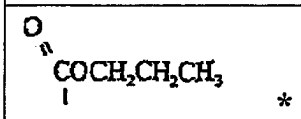
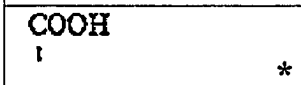
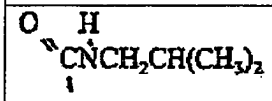
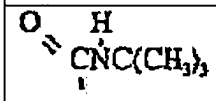
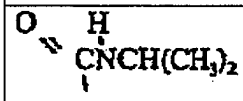
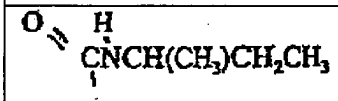
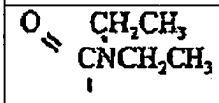
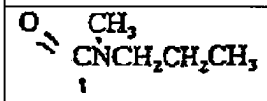
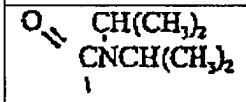
$$100 \times \frac{\text{Produktbildung in einer Probe mit Inhibitor}}{\text{Produktbildung in einer Probe ohne Inhibitor (Kontrolle).}}$$

[0111] Jede Verbindung wurde über einen Bereich von Konzentrationen (0,025 bis 2,5 nM) geprüft, um die Dosisantwort zu bestimmen und IC_{50}-Werte zu berechnen. Jede Konzentration wurde in drei getrennten Experimenten mehrfachbestimmt. Beide Verbindungen zeigten eine durch den in vitro-Umwandlungstest bestimmte dosisabhängige Hemmung der Estronsulfatase. Die IC_{50}-Werte, welche die Konzentration darstellen, die bei diesem Test zu einer 50%-igen Hemmung der Estronsulfataseaktivität führen, sind in Tabelle 2 gezeigt. Die IC_{50}-Werte wurden durch lineare Regressionsanalyse des Prozentwerts von Kontrolle gegen Konzentration (log10) bestimmt; die so erhaltene Gleichung wurde anschließend verwendet, um die Konzentration zu bestimmen, die zu einer 50%-igen Hemmung führt.

Tabelle 2



R_3	IC_{50} (nmol/l)
	12
	14

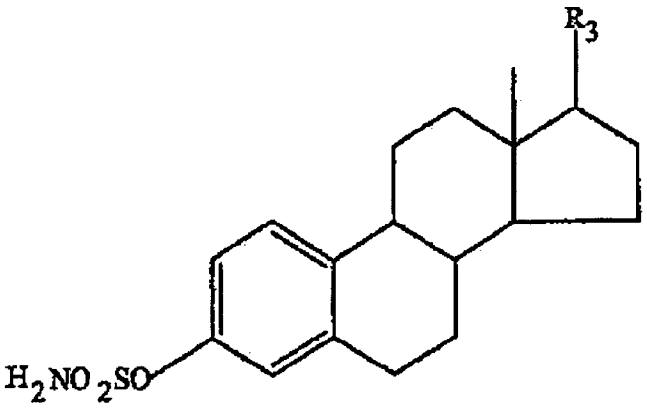
	5
	12
 *	12
 *	12
 *	13
 *	50
	10
	12
	3,2
	3,5
	3,6
	2,5
	4,8

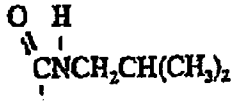
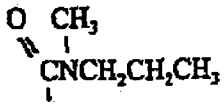
* Vergleichsbeispiele

Beispiel 8

[0112] Die Verbindungen 7, 29d, 29h und 29m wurden auf die für Beispiel 6 beschriebene Weise geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

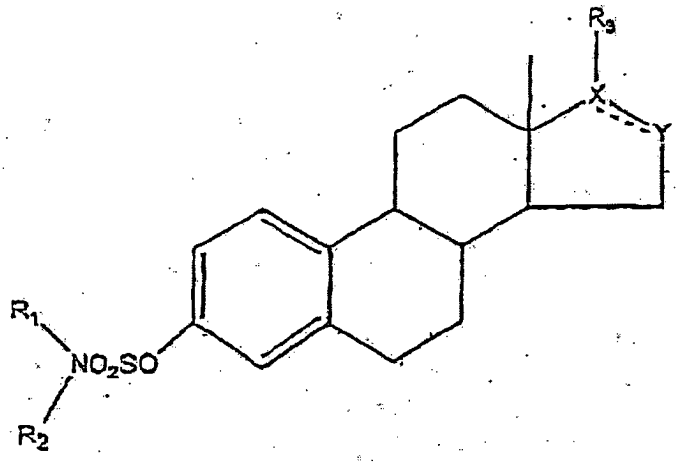
Tabelle 3



R_3	IC_{50} (nmol/l)
	19
	6,5
	17
	5,5

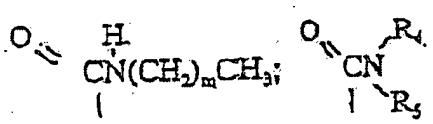
Patentansprüche

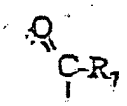
1. Verbindung mit der Formel:



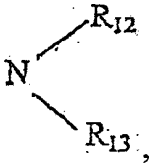
(2)

worin R_1 und R_2 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom und einer Niederalkylgruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen;
R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe:

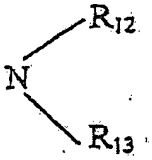



; und

R_4 und R_5 unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, gerad- oder verzweigtkettigen Alkylgruppen mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und gerad- oder verzweigtkettigen Alkoxygruppen mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, aber, wenn einer der Reste R_4 oder R_5 ein Wasserstoffatom ist, der andere keine geradkettige Alkylgruppe mit vier bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist;
R_7 ausgewählt ist aus



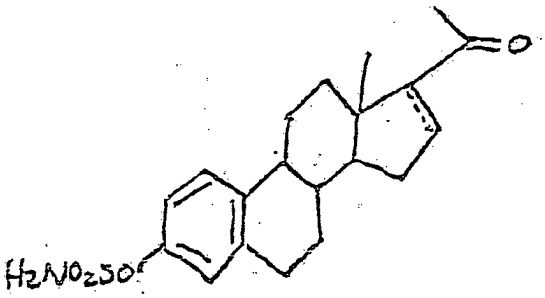
einem Wasserstoffatom und gerad- oder verzweigtkettigen Alkylgruppen mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und R_{12} und R_{13} unabhängig ausgewählt sind aus einem Wasserstoffatom, Alkylgruppen mit einem bis vierzehn Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppen mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, aber, wenn R_7



ist und einer der Reste R_{12} oder R_{13} ein Wasserstoffatom ist, der andere keine geradkettige Alkylgruppe mit vier bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist;
m 0 bis 2 ist; und
X und Y beide Kohlenstoffatome sind und die Bindung zwischen X und Y entweder einfach oder doppelt ist, ausgenommen dass, wenn R_3



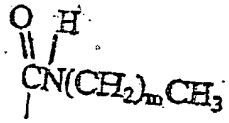
ist, die Bindung zwischen X und Y einfach ist;
mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht



ist.

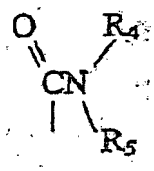
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R_1 und R_2 beide ein Wasserstoffatom sind.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R_3



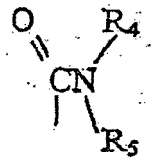
ist und m 2 ist.

4. Verbindung nach Anspruch 2, wobei die Bindung zwischen X und Y doppelt ist, R_3



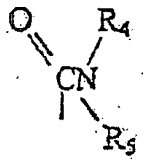
ist und R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H, Methyl und Ethyl besteht, und R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus einem Wasserstoffatom, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, sec-Butyl-, Isopentyl-, Hexyl- und Ethoxygruppen besteht.

5. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R_3



ist, R_4 eine Alkylgruppe mit einem bis fünf Kohlenstoffatomen ist und R_3 eine Alkylgruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen ist.

6. Verbindung nach Anspruch 2, wobei die Bindung zwischen X und Y doppelt ist, R_3



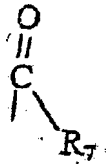
ist und R_4 und R_5 beide Methylgruppen, beide Propylgruppen oder beide Isopropylgruppen sind.

7. Verbindung nach Anspruch 2, wobei die Bindung zwischen X und Y einfach ist, R_3



ist, R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus H und einer Methylgruppe besteht und R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl- und tert-Butylgruppen besteht.

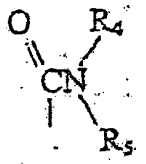
8. Verbindun nach Anspruch 2, wobei R_3



ist und R_7 eine Alkylgruppe mit einem bis acht Kohlenstoffatomen ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei R_7 Propyl ist.

10. Verbindung nach Anspruch 2 wobei R_3



ist, R_4 H ist und R_5 eine verzweigtkettige Alkylgruppe mit drei bis vierzehn Kohlenstoffatomen ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei R_5 eine verzweigtkettige Alkylgruppe mit drei bis acht Kohlenstoffatomen ist.

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei R_5 Isopropyl ist.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem vorangehenden Anspruch zusammen mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff umfasst.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13 zur Behandlung einer Estrogen-abhängigen Erkrankung.

15. Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei die Erkrankung Brustkrebs, Scheidenkrebs, Gebärmutterschleimhautkrebs, Eierstockkrebs oder Endometriose ist.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Estrogen-abhängigen Erkrankung.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die Erkrankung Brustkrebs, Scheidenkrebs, Gebärmutterschleimhautkrebs, Eierstockkrebs oder Endometriose ist.

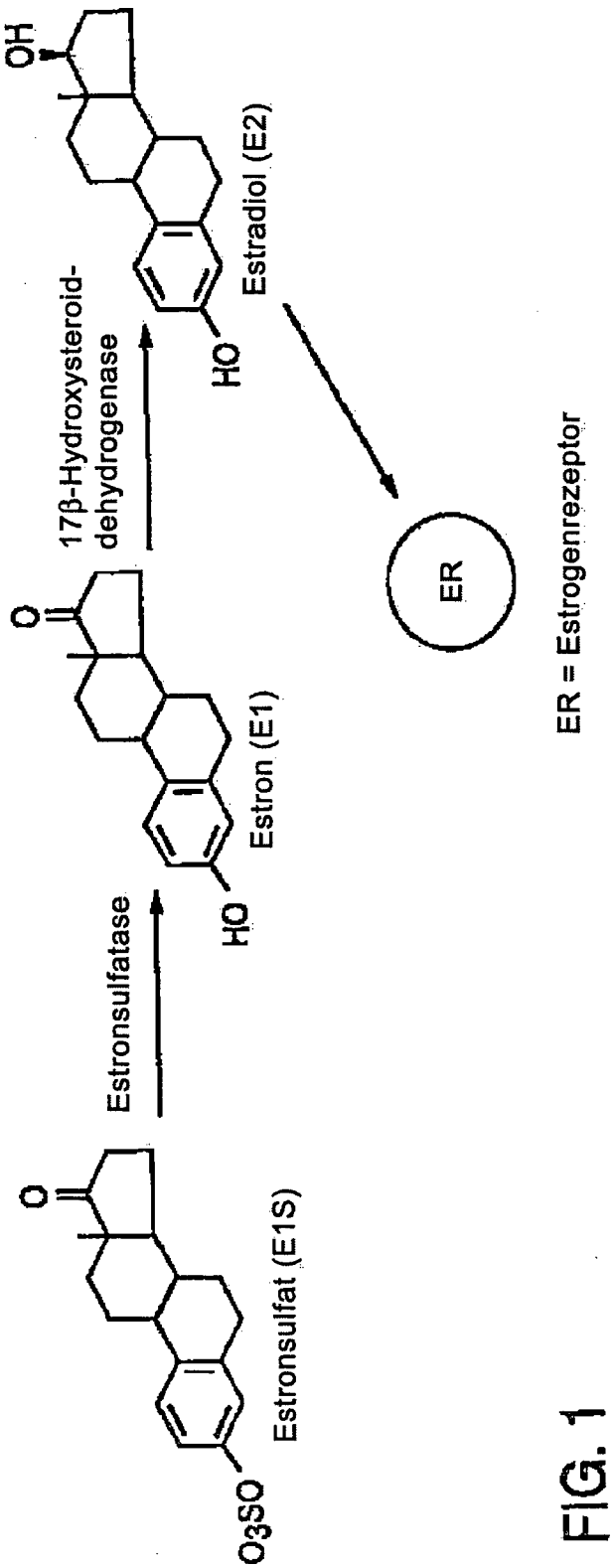


FIG. 1

Es folgen 11 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

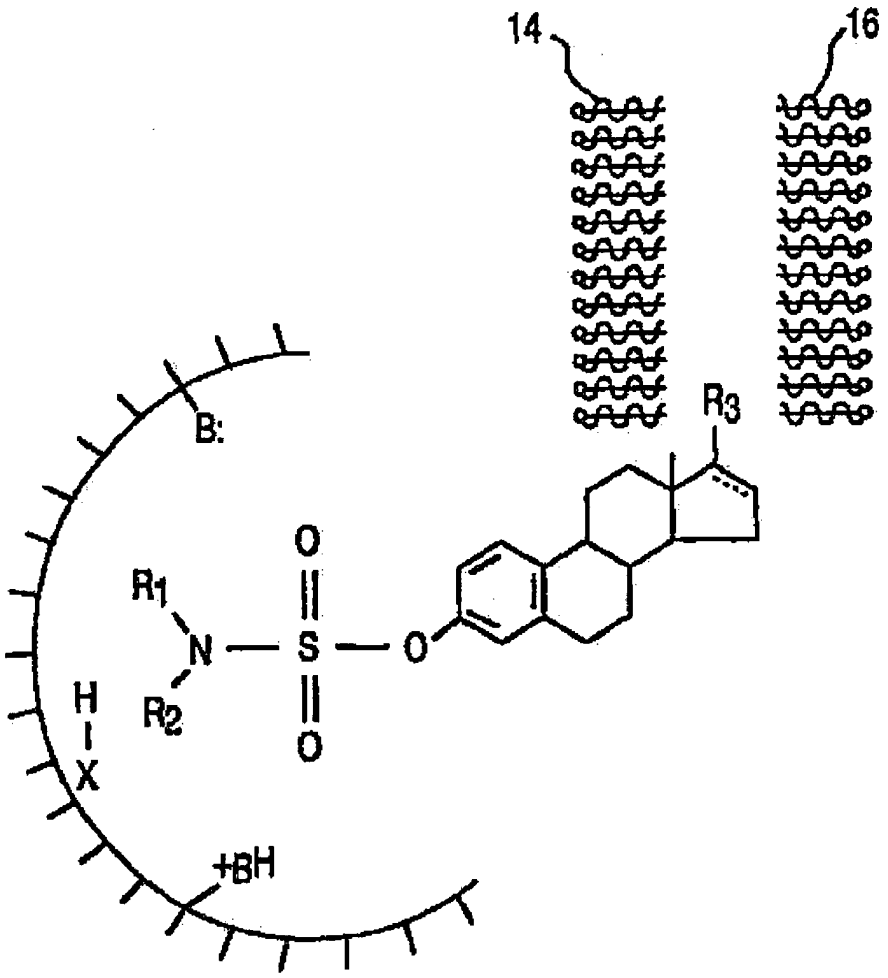


FIG. 2

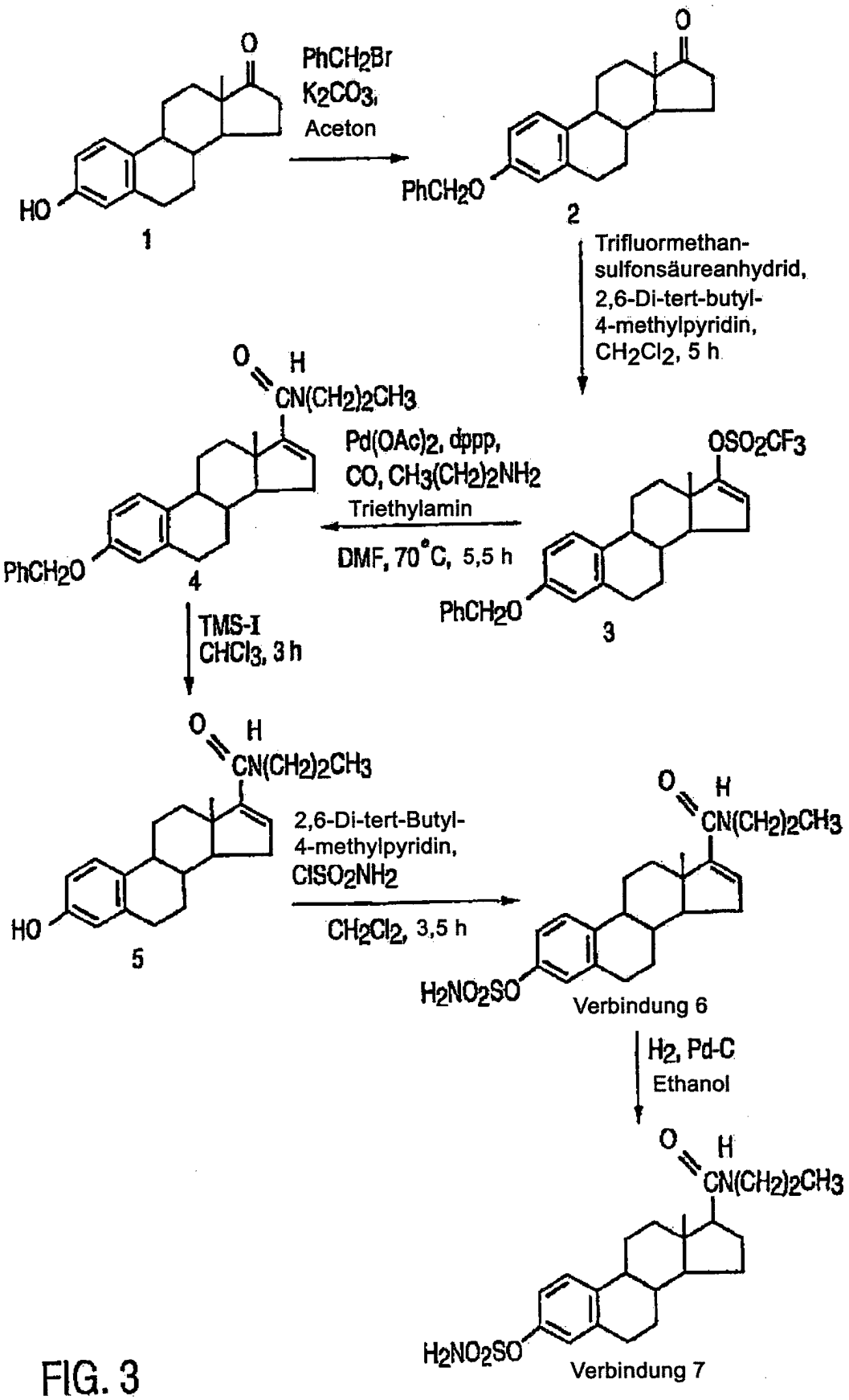

PhCH2Br
K2CO3,
Aceton
HO
1
PhCH2O
2
Trifluormethan-
sulfonsäureanhydrid,
2,6-Di-tert-butyl-
4-methylpyridin,
CH2Cl2, 5 h
CN(CH2)2CH3
Pd(OAc)2, dppp,
CO, CH3(CH2)2NH2
Triethylamin
DMF, 70°C, 5,5 h
OSO2CF3
PhCH2O
4
3
TMS-I
CHCl3, 3 h
HO
5
2,6-Di-tert-Butyl-
4-methylpyridin,
ClSO2NH2
CH2Cl2, 3,5 h
H2NO2SO
Verbindung 6
H2, Pd-C
Ethanol
Verbindung 7

FIG. 3

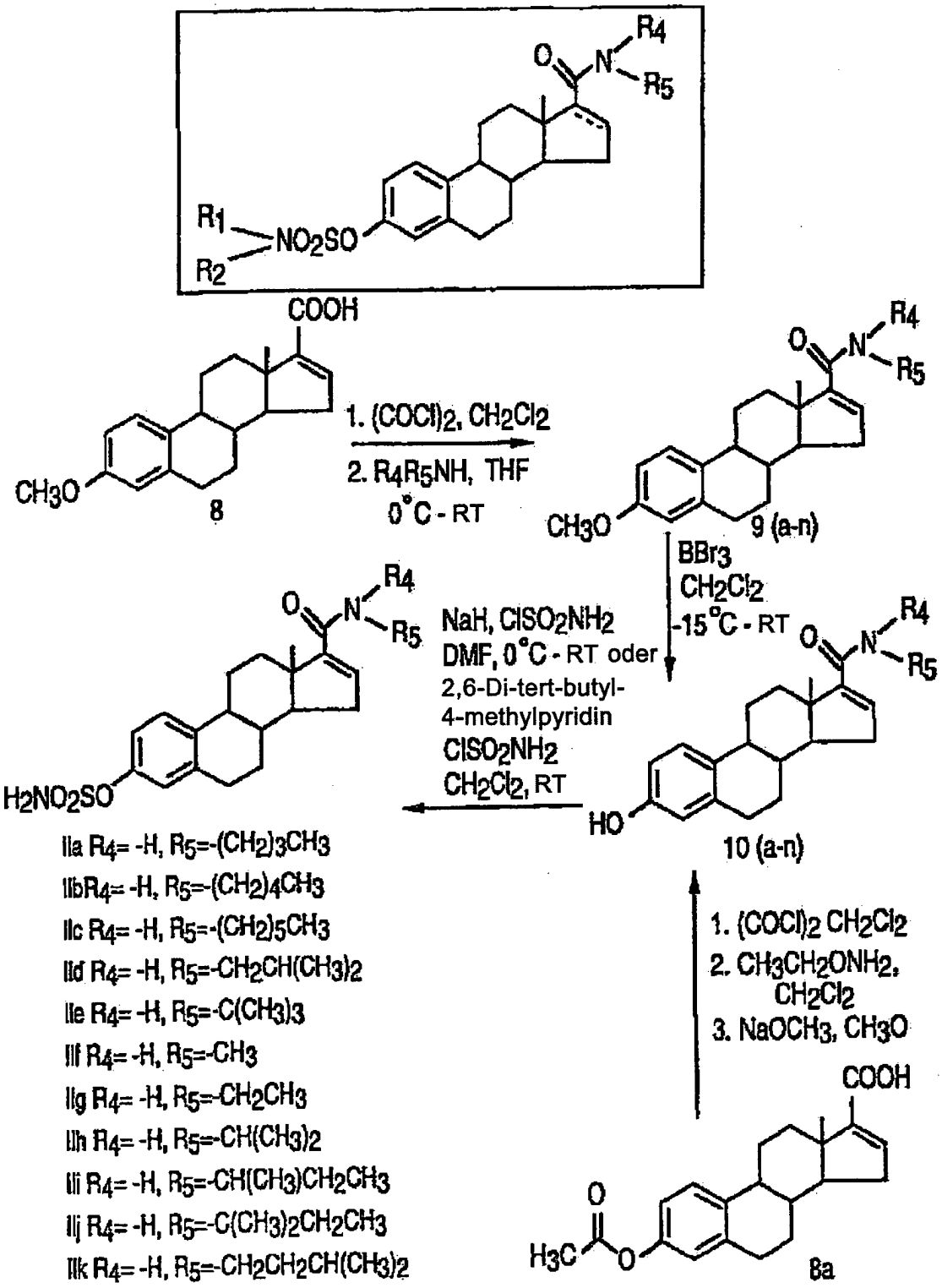

R4
O
N
R5
R1
NO2SO
R2
COOH
CH3O
8
1. (COCl)2, CH2Cl2
2. R4R5NH, THF
0°C - RT
9 (a-n)
BBr3
CH2Cl2
-15°C - RT
NaH, ClSO2NH2
DMF, 0°C - RT oder
2,6-Di-tert-butyl-
4-methylpyridin
ClSO2NH2
CH2Cl2, RT
H2NO2SO
HO
10 (a-n)
1. (COCl)2 CH2Cl2
2. CH3CH2ONH2,
CH2Cl2
3. NaOCH3, CH3O
H3C
8a
IIa R4= -H, R5=-(CH2)3CH3
IIbR4= -H, R5=-(CH2)4CH3
IIc R4= -H, R5=-(CH2)5CH3
IId R4= -H, R5=-CH2CH(CH3)2
IIe R4= -H, R5=-C(CH3)3
IIf R4= -H, R5=-CH3
IIg R4= -H, R5=-CH2CH3
IIh R4= -H, R5=-CH(CH3)2
IIi R4= -H, R5=-CH(CH3)CH2CH3
IIj R4= -H, R5=-C(CH3)2CH2CH3
IIk R4= -H, R5=-CH2CH2CH(CH3)2
III R4= -CH2CH3, R5=-CH2CH3
IIm R4= -CH3, R5=-CH2CH2CH3
IIn R4= -H, R5=-OCH2CH3

FIG. 4

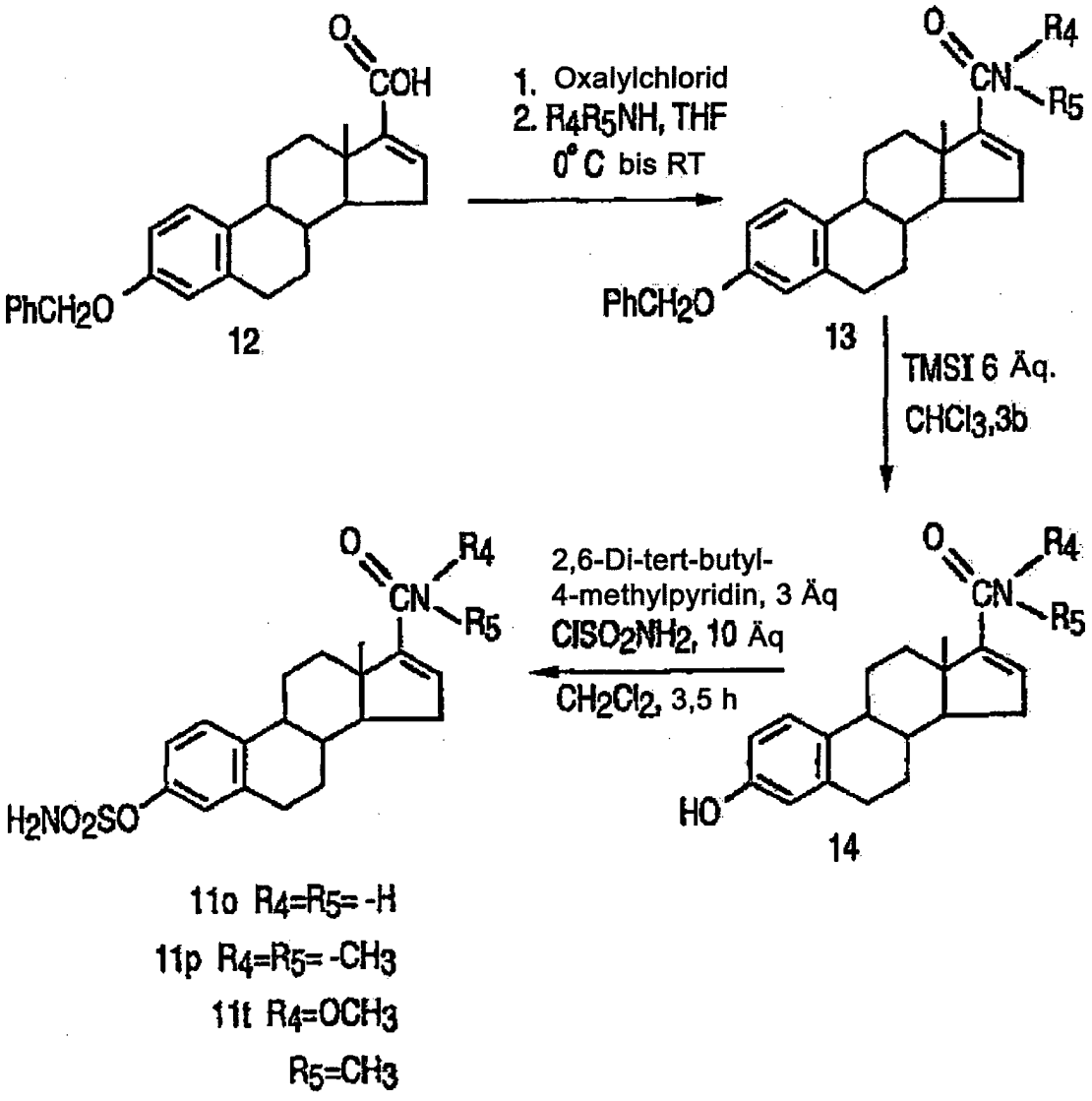
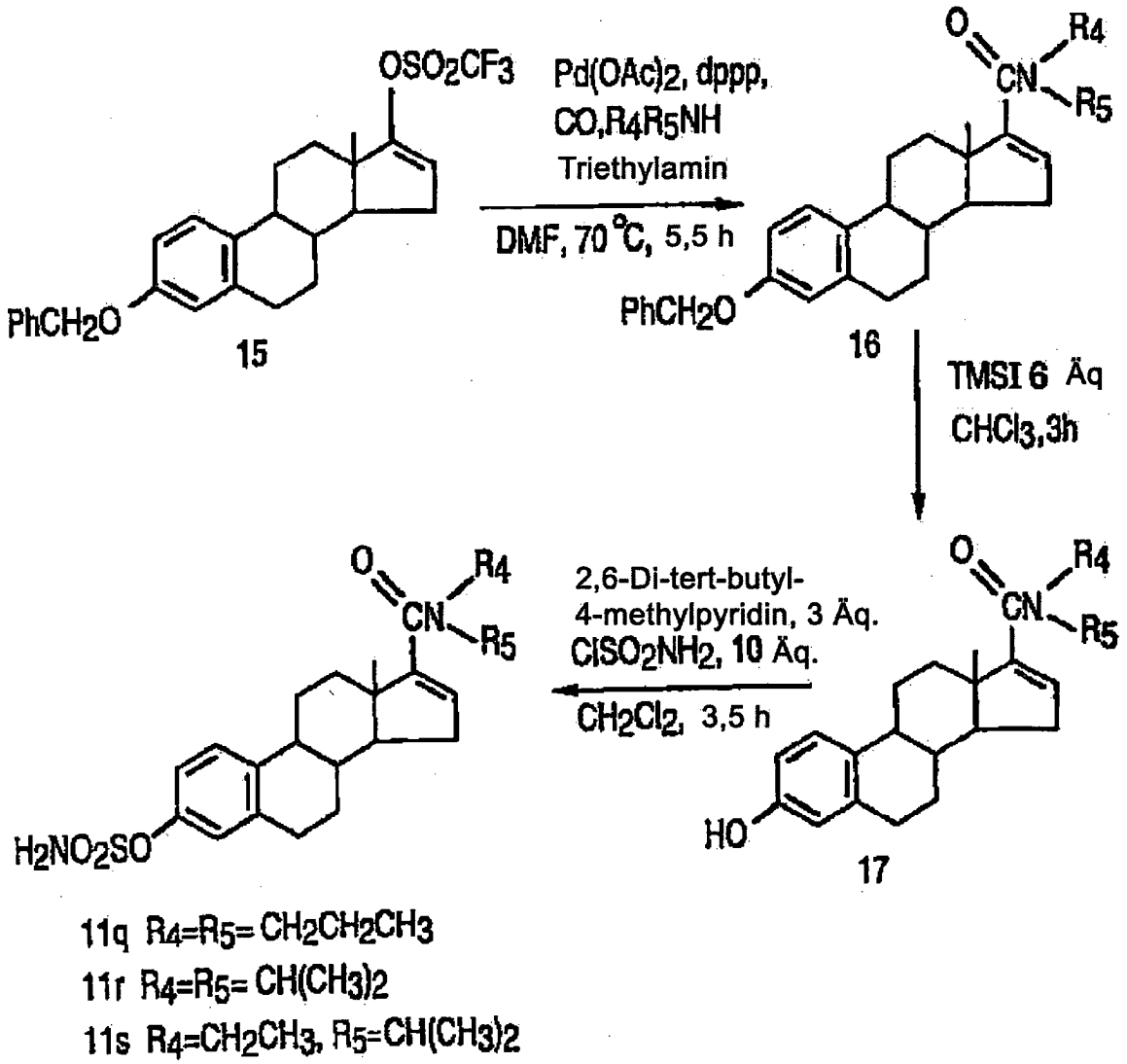

1. Oxalylchlorid
2. R4R5NH, THF
0° C bis RT
TMSI 6 Äq.
CHCl3,3b
2,6-Di-tert-butyl-
4-methylpyridin, 3 Äq
ClSO2NH2, 10 Äq
CH2Cl2, 3,5 h
PhCH2O
12
13
14
H2NO2SO
HO
11o R4=R5= -H
11p R4=R5= -CH3
11t R4=OCH3
R5=CH3

FIG. 5



11q R_4=R_5= $CH_2CH_2CH_3$

11r R_4=R_5= $CH(CH_3)2$

11s R_4=CH_2CH_3, R_5=$CH(CH_3)2$

FIG. 6

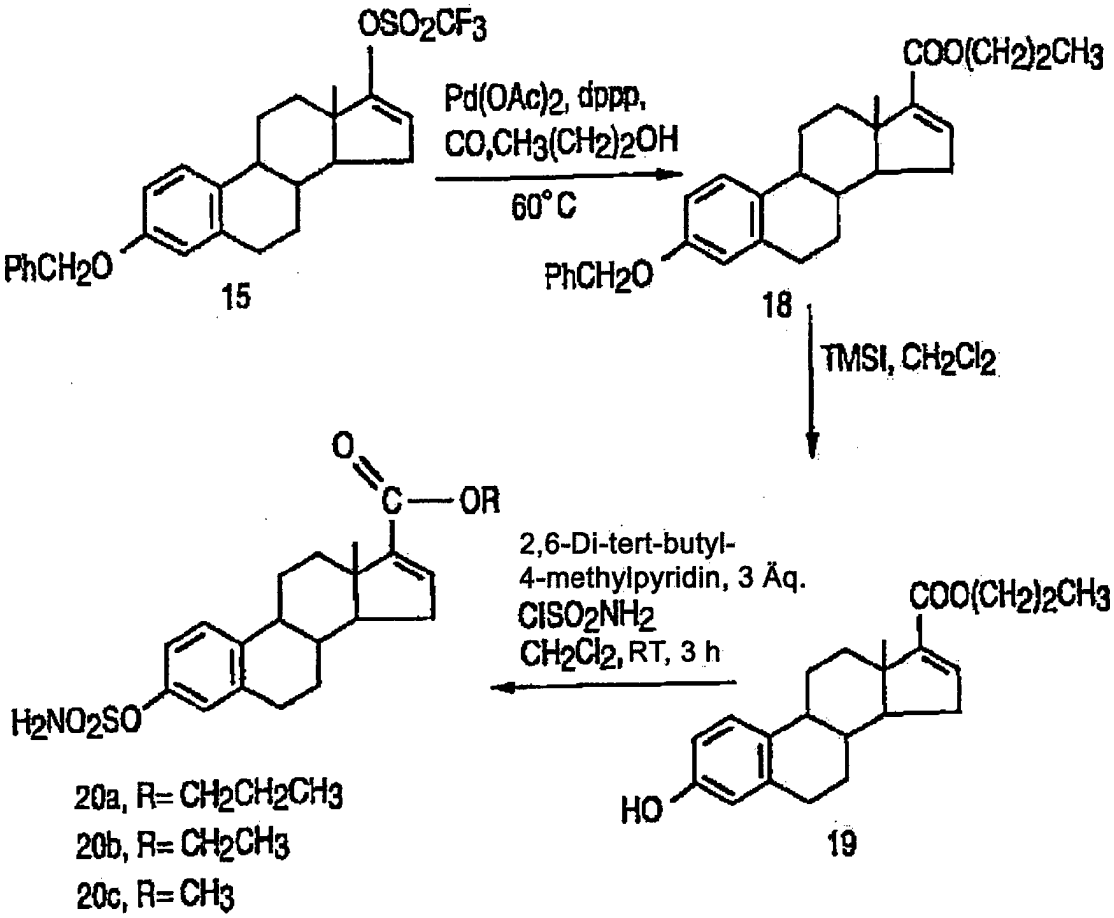

OSO2CF3
Pd(OAc)2, dppp,
CO,CH3(CH2)2OH
60°C
COO(CH2)2CH3
PhCH2O
15
PhCH2O
18
TMSI, CH2Cl2
O
C—OR
2,6-Di-tert-butyl-
4-methylpyridin, 3 Äq.
ClSO2NH2
CH2Cl2, RT, 3 h
COO(CH2)2CH3
H2NO2SO
HO
19
20a, R= CH2CH2CH3
20b, R= CH2CH3
20c, R= CH3

FIG. 7

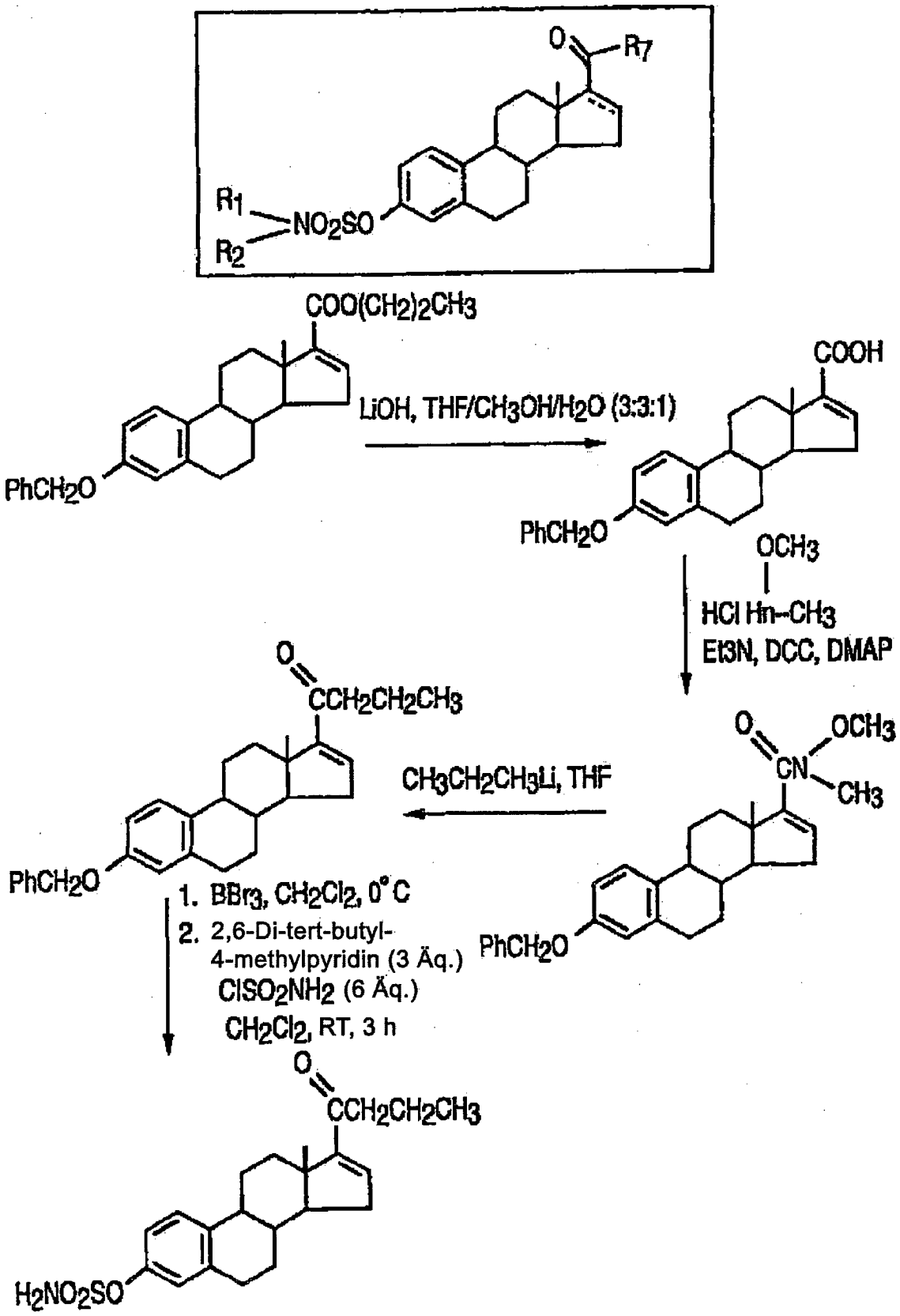

O
R7
R1
NO2SO
R2
COO(CH2)2CH3
PhCH2O
LiOH, THF/CH3OH/H2O (3:3:1)
COOH
PhCH2O
OCH3
HCl Hn-CH3
Et3N, DCC, DMAP
O
CCH2CH2CH3
PhCH2O
CH3CH2CH3Li, THF
O
OCH3
CN
CH3
PhCH2O
1. BBr3, CH2Cl2, 0°C
2. 2,6-Di-tert-butyl-
4-methylpyridin (3 Äq.)
ClSO2NH2 (6 Äq.)
CH2Cl2, RT, 3 h
O
CCH2CH2CH3
H2NO2SO

FIG. 8

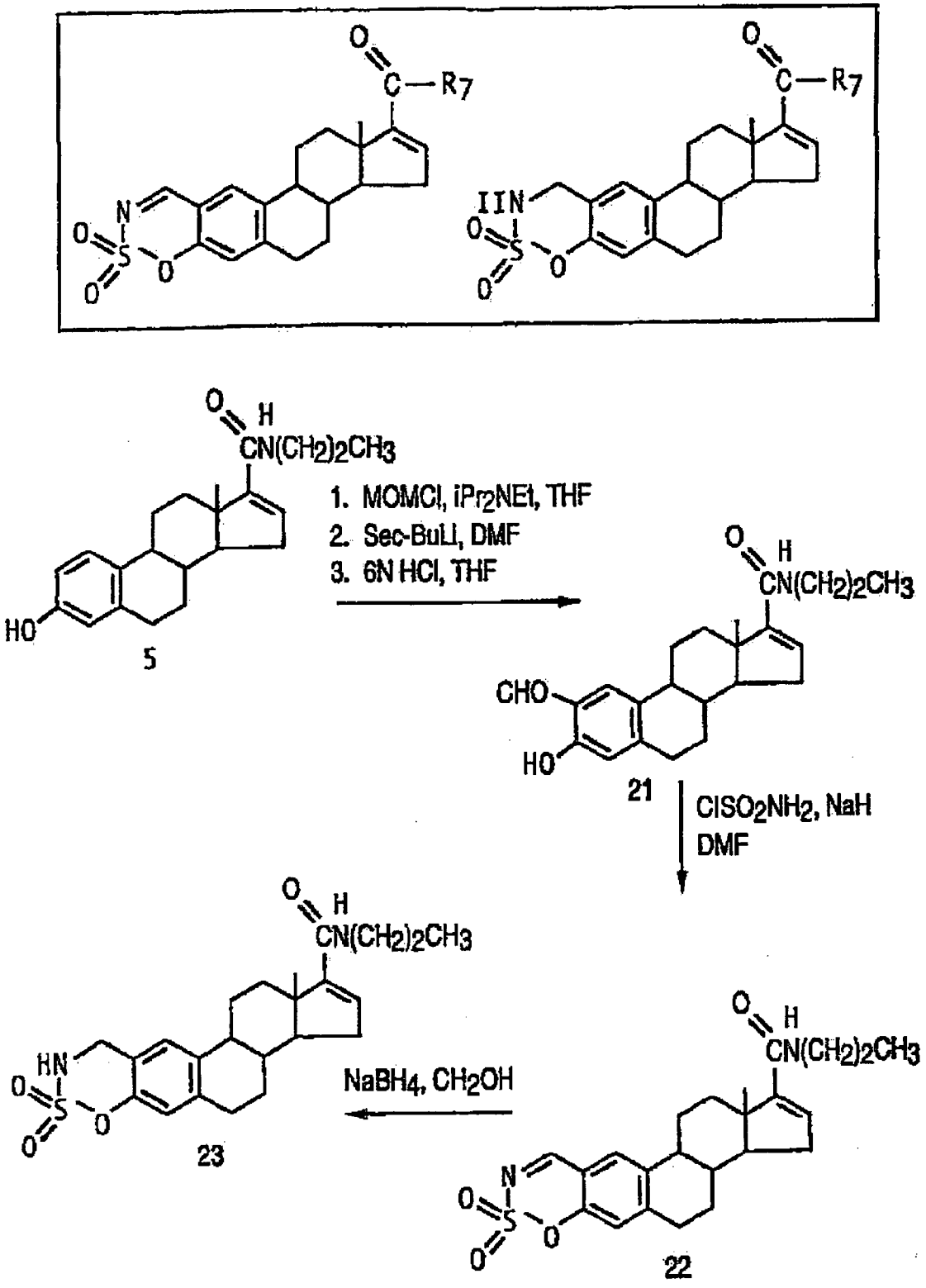

1. MOMCl, iPr2NEt, THF
2. Sec-BuLi, DMF
3. 6N HCl, THF
ClSO2NH2, NaH
DMF
NaBH4, CH2OH
5
21
22
23

FIG. 9

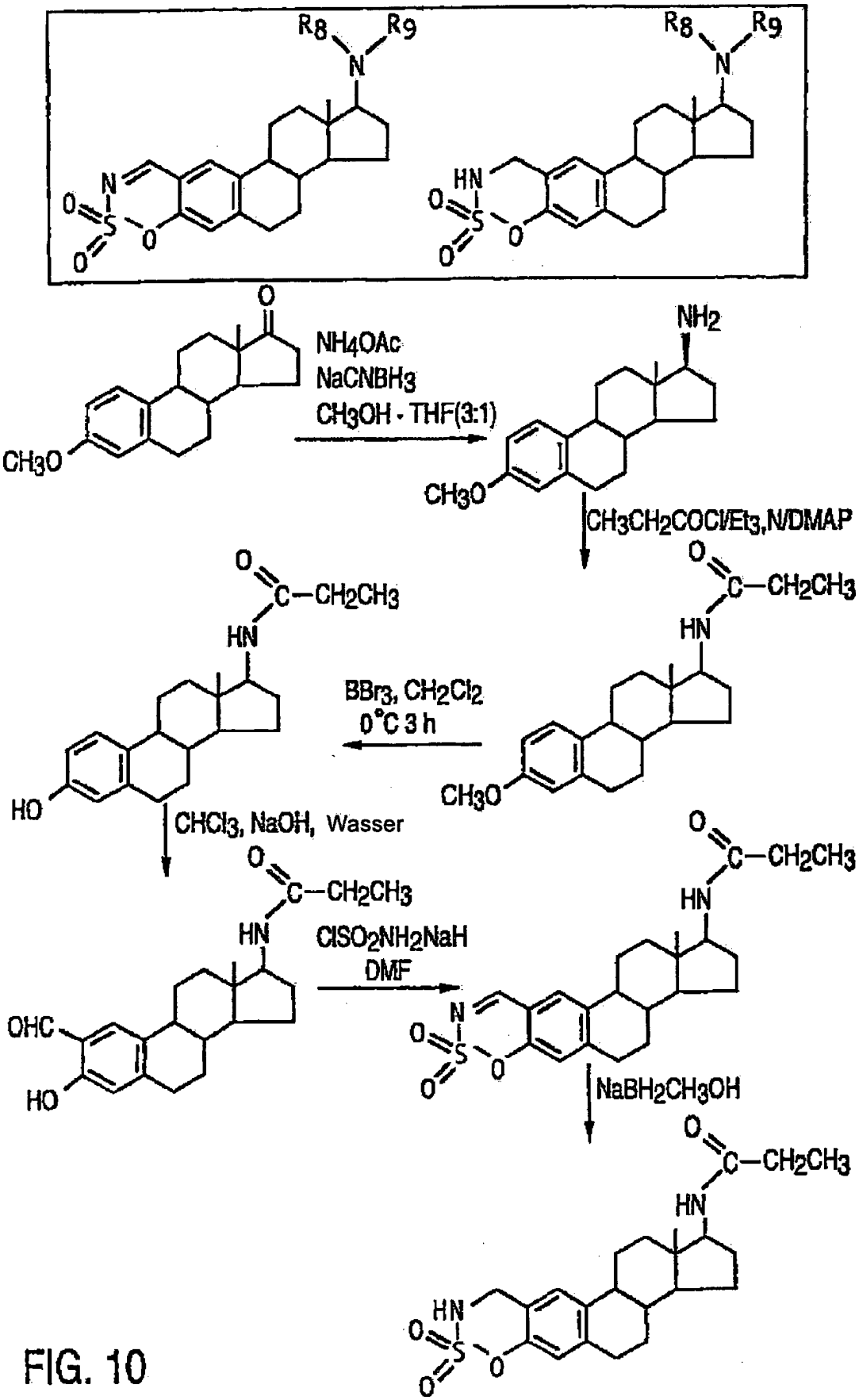
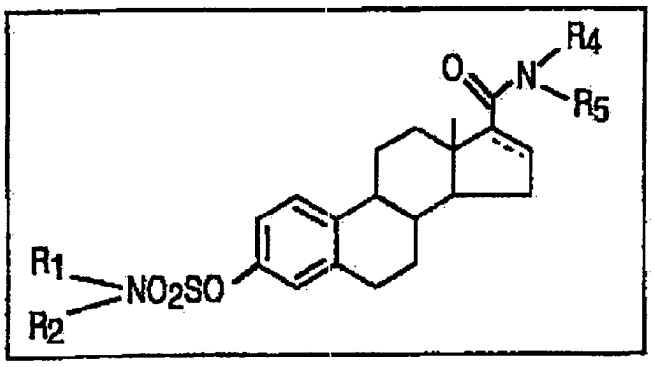
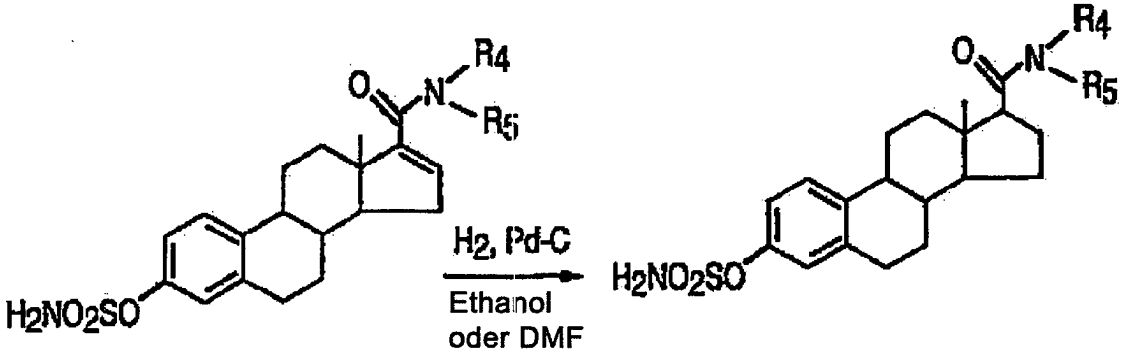

R8
R9
N
O
S
HN
NH4OAc
NaCNBH3
CH3OH - THF(3:1)
NH2
CH3O
CH3CH2COCl/Et3,N/DMAP
C—CH2CH3
BBr3, CH2Cl2
0°C 3 h
HO
CHCl3, NaOH, Wasser
ClSO2NH2NaH
DMF
OHC
NaBH2CH3OH

FIG. 10





11 (d-h, m)

29d R_4=H,R_5= -$CH_2CH(CH_3)_2$

29e R_4=H,R_5= -$C(CH_3)_3$

29f R_4=H,R_5= -CH_3

29g R_4=H,R_5= -CH_2CH_3

29h R_4=H,R_5= -$CH(CH_3)_2$

29m R_4=CH_3,R_5= -$CH_2CH_2CH_3$

FIG. 11

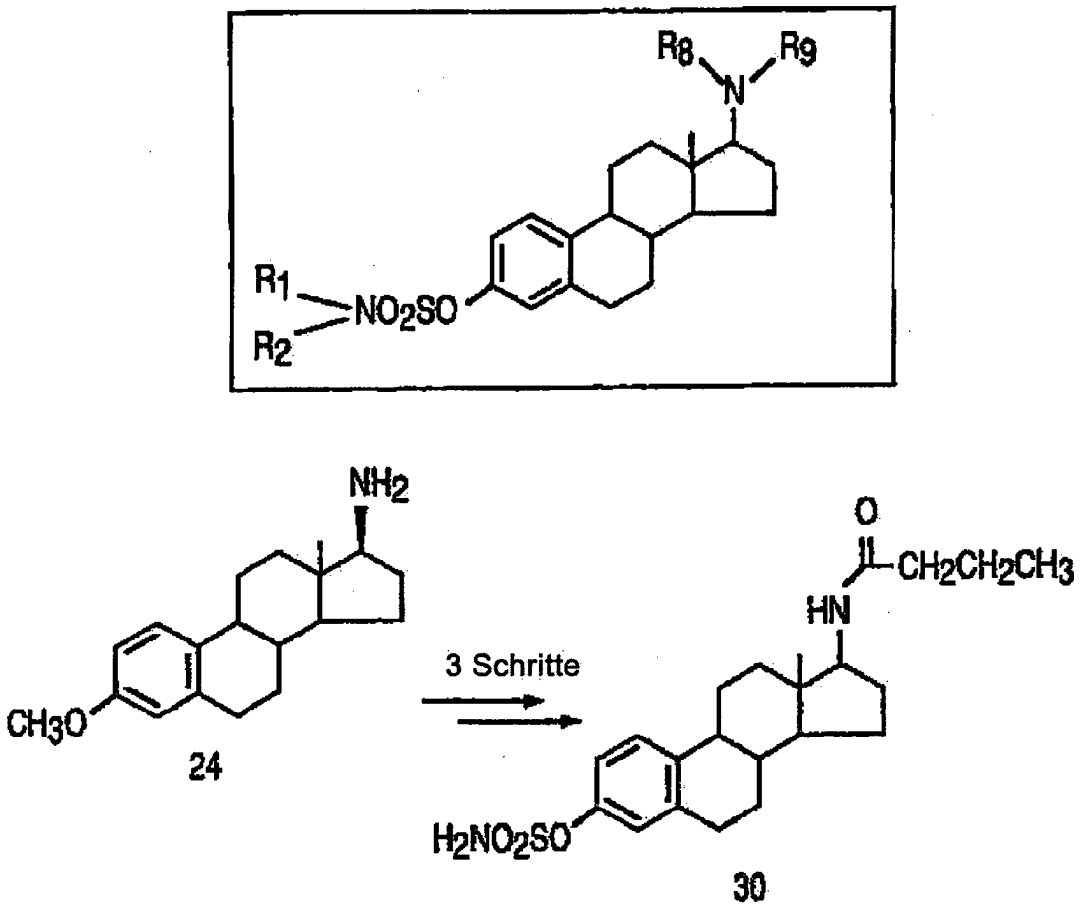

R8
R9
N
R1
NO2SO
R2
NH2
CH3O
24
3 Schritte
O
CH2CH2CH3
HN
H2NO2SO
30

FIG. 12