

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-538027

(P2007-538027A)

(43) 公表日 平成19年12月27日(2007.12.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07J 41/00 (2006.01)	C07J 41/00 CSP	4C084
A61K 31/565 (2006.01)	A61K 31/565	4C086
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C091
A61P 5/30 (2006.01)	A61P 5/30	
A61P 5/34 (2006.01)	A61P 5/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-517048 (P2007-517048)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月10日 (2005.5.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年11月17日 (2006.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/005258
 (87) 国際公開番号 W02005/113576
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005.12.1)
 (31) 優先権主張番号 102004025985.2
 (32) 優先日 平成16年5月21日 (2004.5.21)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

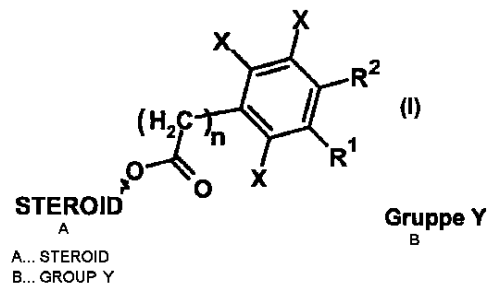
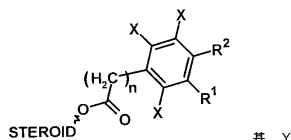
(71) 出願人 300049958
 バイエル・シエーリング・ファーマ アク
 チエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベ
 ルリン ミューラーシュトラッセ 178
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストリオール及びエストロールプロドラッグ類

(57) 【要約】

本発明は、下記一般式 (I) :
 [式中、基Yはステロイドに結合される]で表されるエ
 ストリオール及びエストロールプロドラッグ類に関する
 。本発明はさらに、それらの生成方法、それらの化合物
 を含む医薬組成物、及びエストロゲン効果を有する医薬
 剤の製造のためへのそれらの使用に関する。

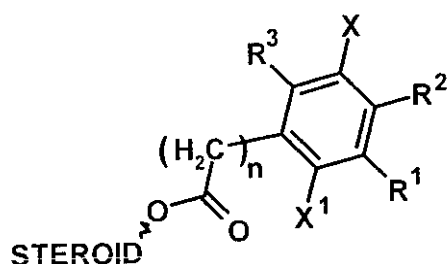


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) :

【化 1】



基 Y (I)

[式中、nは0～4であり、

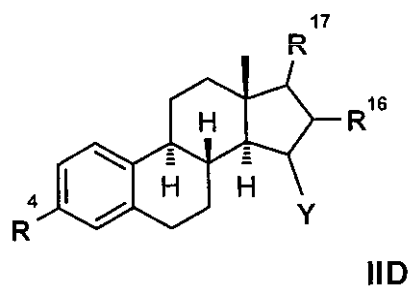
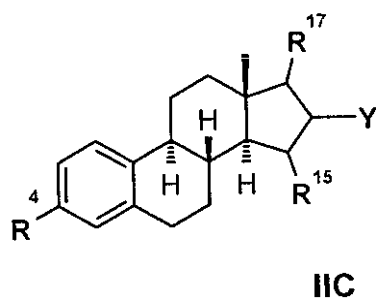
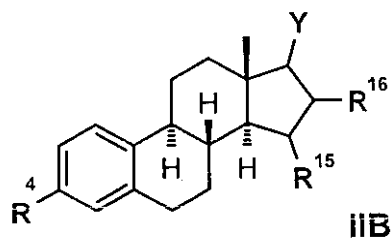
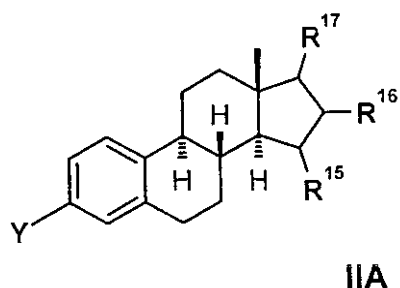
R^1 は、基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ であり、ここで R^2 、 R^3 及び X 、 X^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、 C_{1-5} -アルキル基、 CpF_{2p+1} 基 (p は1～3である)、基 $\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 COOR^{20} 、 OR^{20} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^{21}$ を表し、ここで R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、 C_{1-5} -アルキル基、 C_{3-8} -シクロアルキル基、アリール基、 C_{1-4} -アルキレンアリール基、 C_{1-4} -アルキレン- C_{3-8} -シクロアルキル基又は C_{3-8} -シクロアルキレン- C_{1-4} -アルキル基であり、そしてさらに R^{20} は水素であつてもよく、あるいは

R^2 は、基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ であり、ここで R^2 、 R^3 及び X 、 X^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、 C_{1-5} -アルキル基、 CpF_{2p+1} 基 (p は1～3である)、基 $\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 COOR^{20} 、 OR^{20} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^{21}$ を表し、ここで R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、 C_{1-5} -アルキル基、 C_{3-8} -シクロアルキル基、アリール基、 C_{1-4} -アルキレンアリール基、 C_{1-4} -アルキレン- C_{3-8} -シクロアルキル基又は C_{3-8} -シクロアルキレン- C_{1-4} -アルキル基であり、そしてさらに R^{20} は水素であつてもよく、あるいは

R^3 は、基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 又は $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ であり、ここで R^2 、 R^3 及び X 、 X^1 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、 C_{1-5} -アルキル基、 CpF_{2p+1} 基 (p は1～3である)、基 $\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 COOR^{20} 、 OR^{20} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^{21}$ を表し、ここで R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、 C_{1-5} -アルキル基、 C_{3-8} -シクロアルキル基、アリール基、 C_{1-4} -アルキレンアリール基、 C_{1-4} -アルキレン- C_{3-8} -シクロアルキル基又は C_{3-8} -シクロアルキレン- C_{1-4} -アルキル基であり、そしてさらに R^{20} は水素であつてもよく、そして

STEROIDは、下記一般式 (IIA) - (IID) :

【化 2】



10

20

で表されるステロイドABCD - 環系を表し、

ここで、 R^4 、 R^{16} 、 R^{17} は、ヒドロキシ基、トリ (C_1 - C_6 - アルキル) シリルオキシ基、基OC(O)- R^{20} 、 C_{2-5} - ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は基Yを表わし、そして

R^{15} は、水素原子、ヒドロキシ基、トリ (C_1 - C_6 - アルキル) シリルオキシ基、基OC(O)- R^{20} 、 C_{2-5} - ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は基Yを表わす]

で表されるエストロール及びエストロールプロドラッグ類、及びそれらの医薬的に許容できる塩類。

【請求項 2】

n が 0, 1 又は 2 であることにより特徴づけられる請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 3】

R^1 が、基- SO_2NH_2 又は - $NHSO_2NH_2$ を表す請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、基- SO_2NH_2 を表す請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 、 R^2 又は R^3 のいずれかが、基- SO_2NH_2 を表す請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 、 R^2 、 R^3 (後者が- SO_2NH_2 又は - $NHSO_2NH_2$ を表さない場合)、並びにX及び X^1 は、お互い独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又はメトキシ基を表わす請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

40

【請求項 7】

R^4 、 R^{16} 及び R^{17} が、個々の場合において及びお互い独立して、ヒドロキシ、トリメチルシリルオキシ、tert - ブチルジメチルシリルオキシ、ベンゾエート、アセテート、プロピオネート、バレレート、ブトシクレート、又はシクロペンチルプロピオネート基又は基Yを表し、そして R^{15} が水素原子を表す請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

STEROIDが、部分一般式IIB及びIICのステロイドABCD - 環系を表す請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

50

- 1) 3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (7),
- 2) 3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (1),
- 3) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-16 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,
- 4) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-16 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,
- 5) 3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (10),
- 6) 3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (4),
- 7) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-17 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,
- 8) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-17 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,
- 9) 3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 2'-クロロ-5'-スルファモイルベンゾエート,
- 10) 16 ,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル 4'-スルファモイルベンゾエート (13),
- 11) 3,15 ,16 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,
- 12) 3,15 ,16 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,
- 13) 3,15 ,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,
- 14) 3,15 ,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,
- 15) 3,16 ,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-15 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,
- 16) 3,16 ,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-15 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,
- 17) 15 ,16 ,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3イル 3'-スルファモイルベンゾエート,
- 18) 15 ,16 ,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3イル 4'-スルファモイルベンゾエート,

10

20

30

である請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 0】

少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

40

【請求項 1 1】

少なくとも 1 つの追加のステロイド的に活性の化合物が含まれる請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

追加のステロイド的に活性の化合物が、ゲスタゲンである請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記ゲスタゲンが、次の群、すなわちプロゲステロン、ノルエチステロン、ジエノゲスト、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、メドロキシ、酢酸プロゲステロン、レボノルゲストレル及びゲストデンから選択される請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

50

女性におけるエストロゲン置換療法のための医薬剤の製造のためへの請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 15】

女性における産児調節のためへの請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 16】

男性及び女性におけるホルモン誘発された疾病の処理のための医薬剤の製造のためへの請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 17】

子宮内膜症、乳癌、前立腺癌及び生殖機能不全を処理するための医薬剤の製造のためへの請求項 16 記載の使用。

10

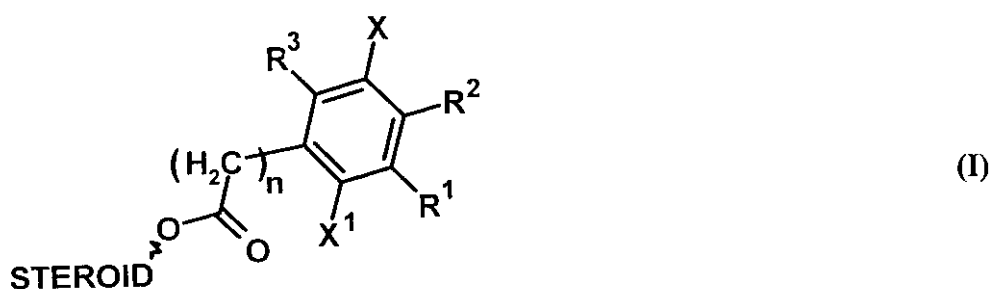
【請求項 18】

カルボアンヒドラーゼ活性の阻害により肯定的に影響され得る疾病を処理するための医薬剤の製造のためへの請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の下記一般式 (I) :

【化 3】



20

基 Y

で表される化合物の生成方法であって、エストロゲンと共にスルファモイルフェニルカルボン酸又はその誘導体との反応、又はスルファミド、塩化スルファモイル又はアミノスルホニルイソシアネートと対応する化合物との反応を包含する方法。

30

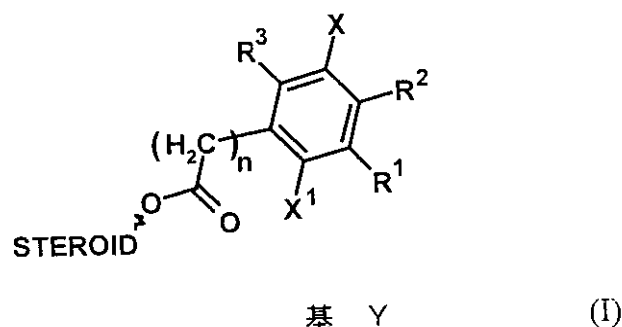
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、下記一般式 (I) :

【化 1】



40

基 Y

【0002】

で表されるエストリオール及びエストロールプロドラッグ類、それらの生成方法、それらの化合物を含む医薬組成物、及びエストロゲン性作用を有する医薬剤の製造のためへ

50

のそれらの使用に関する。

【0003】

エストロゲンは、細胞面上の多くの機能を調節する。それらは、両性における生殖器官の機能において中心的役割を演じる。さらに、中枢神経系におけるエストロゲン作用は、CNS（中枢神経系）の機構、挙動性の調節、及び下垂体のゴナドトロピン分泌のモニターのために重要な役割を演じる。また、他の下垂体ホルモンも、エストロゲンにより調節される。

【0004】

それらの作用は、完全な生物において、すなわち生殖器官の外部でさえ、非常に異なった濃度で発現される少なくとも2種の既知の受容体ER_α及びER_βにより介在される⁽¹⁾。

女性においては、卵巣により分泌されるエストロゲンは、生物において生存し、それにより、エストラジオールの分泌に完全に集中される。妊娠において、胎盤は多量のエストロゲンを形成し、それにより、非常に多量のエストリオールが妊娠の後期において特に分泌される⁽²⁾。

【0005】

男性においては、エストロゲンは、種々のエフェクター器官、例えばCNS、骨、脂肪組織又は腸におけるテストロン又は副腎アンドロゲンの芳香族化により主に“末梢的に”生成される。この器官-選択的適合は、血液における非常に低いエストラジオールレベルの場合、男性において生理学的エストロゲン効果を可能にする。

【0006】

エストロゲンの損失又はそれらの破壊された形成（アロマターゼの欠陥又は阻害）は、広範囲の器官及び代謝機能の破壊により達成される⁽³⁾。この範囲は、生殖機能の破壊又は損失、炭水化物代謝及び脂質代謝における破壊、主にまた骨格系の障害を包含する⁽⁴⁾。若い人においては、線状成長における異常性が支配し；その後の年齢においては、骨密度の変化が支配する。骨質量の損失（オステオポロシス）は、それが骨の高められた脆さにより達成され、そして時折、高年齢における疾病の原因であるので、線状成長が終結した後、エストロゲン欠損の最も危険な結果である⁽⁵⁾。

【0007】

女性においては、エストロゲンは、重要な循環機能を有する。閉経前期においては、それらの作用は、心血管病率及び死亡率に関して、女性における低い危険性のための必須の要因である。エストロゲンの損失は、血管の膨張及び凝集の予防に関してリポタンパク質及び内皮機能の好ましくない変化をもたらす⁽⁶⁾。

尿生殖機能はまた、エストロゲン-調節される。尿道及び膀胱における上皮細胞及び筋肉の構築及び再生は、エストロゲンにより肯定的に影響される⁽⁷⁾。

【0008】

エストロゲンの使用は、婦人科治療において一定の位置を有する。これは、ホルモン避妊剤、及び種々の形のエストロゲン置換療法への使用を包含する。ホルモン避妊剤は、排卵及び従って、エストロゲン及びプロゲステロンの卵巣分泌を阻害する。同時に、それらは、生殖管及び完全な生物における内因性性ホルモンにより置換される。子宮におけるそれらの最も重要な機能は、これに関連して、良好な月経調節を達成するために子宮の粘膜の安定化である。

【0009】

治療適用においては、エストロゲンは経口及び非経口適用され得る。経口治療に関しては、天然のエストロゲン、例えばエストラジオール又はその誘導体、例えばエストラジオールバレートが使用される。妊婦の尿から得られたエストロゲン混合物、いわゆる接合されたエストロゲンは、経口エストロゲン療法において主要役割を演じる。後者は、エストロンからの、及び馬において典型的であるエストロゲン（エキリン及びエキレニン）からのスルフェートを表す。生物により摂取された後、それらは加水分解され；これに関しては、治療的に適切な“母エストロゲン”が開放される。それらのエストロゲンは、すべての形の閉経後置換療法を支配する。しかしながら、一定の経口生物学的利用能にもかか

10

20

30

40

50

ならず、それらはホルモン避妊のためにいずれの役割も演じない。このための必須の理由は、従来技術に対応する、天然のエストロゲン及びその誘導体（エステル）による子宮出血の不適切な調節である。

【0010】

ホルモン避妊は、エチニルエストラジオールにより完全に支配される。エストラジオール対エチニルエストラジオールによる不良な月経調節についての基本は、ゲスタゲンの同時適用による子宮内膜におけるエストラジオールの代謝である。酵素17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（17 HSD）は、プロゲステロン及びゲスタゲンによりヒト子宮内膜において誘発される⁽⁸⁾。エストラジオールは、後者を、より弱いエストロゲンエストロンに転換する。エチニルエストラジオールの場合、対応する酸化段階は不可能である。これはまた、本発明の物質のために適用される。エストリオール及びエストロールは、子宮内膜における17 HSDにより代謝されない。

10

【0011】

従来のエストロゲン療法の必須特徴は、非経口適用が必要とするよりも非常に高い用量についての必要性である。これは、経口エストロゲン処理又は治療が、天然のエストロゲンが実際使用された場合でさえ、同時の非経口処理又は治療以外の他の代謝効果を有する理由である⁽⁹⁾。しかしながら、エチニルエストラジオールは、それが肝臓における時間の遅れを伴ってのみ不活性化されるので、特に強い肝臓エストロゲン性を有する⁽¹⁰⁾。エストロゲン感受性肝臓機能は、レニン-アンジオテンシノゲン-アルドステロンシステム及び従って、血圧調節に関与する⁽¹¹⁾。筋肉及び骨格系に関しては、肝臓IGF-I合成の低下は好ましくない⁽¹²⁾。エストロゲンによりまた偏向される多くの他の肝機能が存在する。

20

【0012】

エストラジオールの場合、しばしば40倍高い用量が、治療的に同等の経皮療法においてよりも経口治療のために使用される。従って、経口療法のために必要である高い用量は、吸収された後、投与される合計量がまず、門脈に侵入し、そしてそれにより、ほとんどの量の物質が代謝される、肝臓における強いエストロゲン効果の欠点を有する⁽¹³⁾。

【0013】

基-SO₂NR¹R²を通して赤血球に結合され、そしてそこで蓄積するステロイド的に活性の化合物は、DE 10027887.6A1から知られている。赤血球と血漿との間の化合物の濃度比は、10~1000、好ましくは30~1000であり、その結果、赤血球におけるデポット形成を示すことが可能である。赤血球への化合物の強い結合により、代謝は、肝臓を通過しながら、回避される。不都合なことには、示される用量での低められた代謝にもかかわらず、治療-関連の活性成分レベルが得られない。

30

【0014】

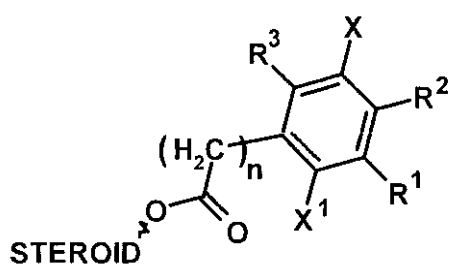
経口利用できるエストロゲン性作用を有する新規ステロイド化合物を調製し、そして従来の技術に比較して、また低用量でさえ治療関連活性成分レベルを確保することが本発明の目的である。

【0015】

この目的は、基Yが放出されるステロイドに結合される、下記一般式(1)：

40

【化 2】



基 Y (I)

10

【0016】

[式中、nは0～4であり、

R¹は、基-SO₂NH₂又は-NHSO₂NH₂であり、ここでR²、R³及びX、X¹は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、C₁₋₅-アルキル基、CpF_{2p+1}基（pは1～3である）、基OC(O)-R²⁰、COOR²⁰、OR²⁰、C(O)NHR²⁰又はOC(O)NH-R²¹を表し、ここでR²⁰、R²¹及びR²²は、C₁₋₅-アルキル基、C₃₋₈-シクロアルキル基、アリール基、C₁₋₄-アルキレンアリール基、C₁₋₄-アルキレン-C₃₋₈-シクロアルキル基又はC₃₋₈-シクロアルキレン-C₁₋₄-アルキル基であり、そしてさらにR²⁰は水素であってもよく、あるいは

20

【0017】

R²は、基-SO₂NH₂又は-NHSO₂NH₂であり、ここでR²、R³及びX、X¹は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、C₁₋₅-アルキル基、CpF_{2p+1}基（pは1～3である）、基OC(O)-R²⁰、COOR²⁰、OR²⁰、C(O)NHR²⁰又はOC(O)NH-R²¹を表し、ここでR²⁰、R²¹及びR²²は、C₁₋₅-アルキル基、C₃₋₈-シクロアルキル基、アリール基、C₁₋₄-アルキレンアリール基、C₁₋₄-アルキレン-C₃₋₈-シクロアルキル基又はC₃₋₈-シクロアルキレン-C₁₋₄-アルキル基であり、そしてさらにR²⁰は水素であってもよく、あるいは

【0018】

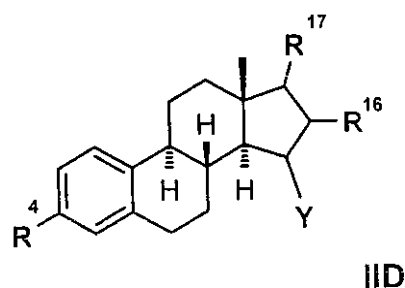
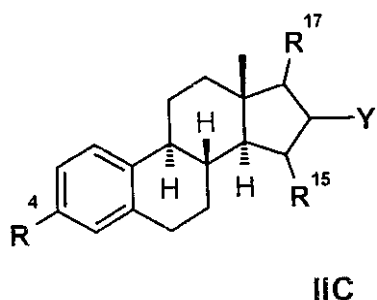
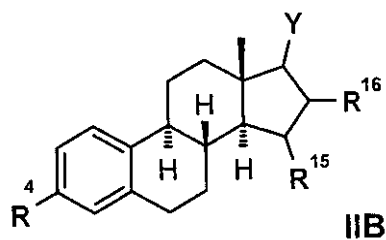
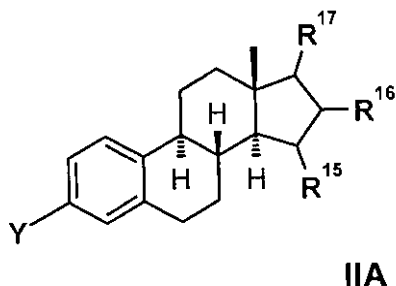
R³は、基-SO₂NH₂又は-NHSO₂NH₂であり、ここでR²、R³及びX、X¹は、水素原子、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、C₁₋₅-アルキル基、CpF_{2p+1}基（pは1～3である）、基OC(O)-R²⁰、COOR²⁰、OR²⁰、C(O)NHR²⁰又はOC(O)NH-R²¹を表し、ここでR²⁰、R²¹及びR²²は、C₁₋₅-アルキル基、C₃₋₈-シクロアルキル基、アリール基、C₁₋₄-アルキレンアリール基、C₁₋₄-アルキレン-C₃₋₈-シクロアルキル基又はC₃₋₈-シクロアルキレン-C₁₋₄-アルキル基であり、そしてさらにR²⁰は水素であってもよく、そして

30

【0019】

STERIODIは、下記一般式（IIA）-（IID）：

【化3】



10

20

で表されるステロイドABCD - 環系を表し、

【0020】

ここで、 R^4 、 R^{16} 、 R^{17} は、ヒドロキシ基、トリ (C_1 - C_6 - アルキル) シリルオキシ基、基 $OC(O)-R^{20}$ 、 C_{2-5} - ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は基 Y を表わし、そして

R^{15} は、水素原子、ヒドロキシ基、トリ (C_1 - C_6 - アルキル) シリルオキシ基、基 $OC(O)-R^{20}$ 、 C_{2-5} - ヘテロシクロアルキルオキシ基、又は基 Y を表わす]

で表されるエストロール及びエストロールプロドラッグ類、及びそれらの医薬的に許容できる塩類により達成される。 30

【0021】

本発明の化合物は、エストロゲン活性を有する。

本発明においては、“ C_{1-5} - アルキル基”とは、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ基又はニトリル基により置換され得る、1 ~ 5個の炭素原子を有する枝分れ又は直鎖のアルキル基として定義される。例として、メチル、エチル、*n* - プロピル、*i* - プロピル、*n* - ブチル、*i* - ブチル、*tert* - ブチル又は *n* - ペンチル基が言及され得る。

【0022】

本発明によれば、上記に言及される“ C_{3-8} - シクロアルキル基”とは、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はニトリル基により置換され得る単環又は二環基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はヒドロキシシクロヘキシル基を意味する。 40

本出願においては、用語“アリアル基”とは、6 ~ 15個の炭素原子を有する、置換されているか又は置換されていないアリアル基、例えばフェニル基、置換されたフェニル基、例えばハロフェニル基、又はニトロフェニル基又はナフチル基として定義される。

【0023】

本出願においては、用語“ C_{1-4} - アルキレンアリアル基”とは、アリアル基により少なくとも置換されている、二置換されたアルキル基として定義される。両基は一緒に、7 ~ 15個の炭素原子を有し、それにより、前記基は追加の置換基、例えばハロゲン原子を担持することができる。例として、ベンジル基又はハロゲン基を列挙することができる。 50

【0024】

本出願においては、用語“ C_{1-4} -アルキレン- C_{3-8} -シクロアルキル基”とは、 C_{3-8} -シクロアルキル基により少なくとも置換されている、二置換されたアルキル基として定義される。両基は一緒に、7~15個の炭素原子を示し、これにより、前記基は追加の置換基、例えばハロゲン原子を担持することができる。例として、シクロパンチルエチル、シクロヘキシルメチル又はシクロヘキシルエチル基を列挙することができる。

【0025】

本出願においては、用語“ C_{3-8} -シクロアルキレン- C_{1-4} -アルキル基”とは、 C_{1-4} -アルキル基により少なくとも置換されている、二置換された C_{3-8} -シクロアルキレン基として定義される。両基は一緒に、7~15個の炭素原子を示し、それにより前記基は、追加の置換基、例えばハロゲン原子を担持することができる。例として、プロピルシクロヘキシル基又はブチルシクロヘキシル基を列挙することができる。

【0026】

本発明によれば、用語“ C_pF_{2p+1} -基”とは、過弗素化されたアルキル基、例えばトリフルオロメチル基及びペンタフルオロエチル基として定義される。

用語トリ(C_{1-6} -アルキル)シリルオキシ基とは、例えばトリメチルシリルオキシ基、トリスプロピル、シリルオキシ基、セキシルジメチルシリルオキシ基又はtert-ブチルジメチルシリル基として定義される。

【0027】

本発明の範囲内で、用語“ C_{2-5} -ヘテロシクロアルキルオキシ基”とは、ヘテロ原子として窒素原子又は酸素原子を有する C_{2-5} -ヘテロシクロアルキルオキシ基として定義され、これにより、 C_{1-5} -ヘテロシクロアルキルオキシ基の結合が2-、3-又は4-位置における酸素原子を通して行われる。この例は、ペルヒドロピラノキシ基である。

本発明の範囲内で、用語“ハロゲン原子”とは、弗素、塩素、臭素又はヨウ素原子として定義され；弗素、塩素又は臭素原子が好ましい。

【0028】

数“n”は好ましくは0、1及び2であり、そして0が特に好ましい。

STEROIDは好ましくは、部分一般式IIB及びIICのステロイドABCD-環系を表す。

好ましくは、 R^1 は基- SO_2NH_2 又は-NHSO₂NH₂を表し、これにより、基- SO_2NH_2 が特に好ましい。従って、上記基は、エステル基に関して、基Yのm-位置に見出され、これを通して、基Zがステロイドに結合される。

【0029】

R^1 は好ましくは、基- SO_2NH_2 を意味し、これにより R^2 、 R^3 、 X^1 及びXは好ましくは、水素原子、弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又はメトキシ基であり、又は

R^2 は好ましくは、基- SO_2NH_2 を意味し、これにより R^1 、 R^3 、 X^1 及びXは好ましくは、水素原子、弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又はメトキシ基であり、又は

R^3 は好ましくは、基- SO_2NH_2 を意味し、これにより R^1 、 R^2 、 X^1 及びXは好ましくは、水素原子、弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又はメトキシ基である。

【0030】

R^4 、 R^{16} 及び R^{17} は、好ましくは個々の場合において及びお互い独立して、ヒドロキシ基、トリメチルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、ベンゾエート基、アセテート基、プロピルネート基、バレレート基、ブトシクレート基、又はシクロペンチルプロピオネート基であり、ここでヒドロキシ基が特に好ましい。

R^{15} は、好ましくは、水素原子である。

基 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、 -位置及び -位置に配置され得る。

【0031】

特に好ましい化合物又はエストリオール又はエストロールプロドラッグは、下記に示される：

1) 3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (7),

10

20

30

40

50

2) 3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (1),

3) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-16 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,

4) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-16 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,

5) 3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (10),

6) 3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (4),

【0032】

7) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-17 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,

8) 3-tert.-ブチルジメチルシリルオキシ-17 -ヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,

9) 3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 2'-クロロ-5'-スルファモイルベンゾエート,

10) 16,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル 4'-スルファモイルベンゾエート(13),

11) 3,15,16 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,

12) 3,15,16 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,

【0033】

13) 3,15,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,

14) 3,15,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,

15) 3,16,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-15 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート,

16) 3,16,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-15 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート,

17) 15,16,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3イル 3'-スルファモイルベンゾエート,

18) 15,16,17 -トリヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3イル 4'-スルファモイルベンゾエート。

【0034】

本発明の一般式Iの化合物の医薬的に許容できる塩の形成のためには、塩酸、臭酸、硫酸及びリン酸が無機酸として見なされ、そして酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、フマル酸、琥珀酸、安息香酸、アスコルビン酸、シュウ酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、経皮酸及びメタンサルホン酸が有機酸として見なされる。

本発明の化合物は、経口投与の場合、エストロゲン活性を有し、これにより、従来のエストロゲンの場合以外の肝臓効果が非常に高い程度、回避される。本発明の化合物は、エストロゲン受容体にそれ自体結合せず、むしろ治療的に適切なステロイドが、エステル分解により後者が、開放される。

【0035】

インビボ試験：

試験I：

驚くべきことには及び思いがけなく、より高いエストロゲン活性及び経口生物学的利用能が、m-置換された化合物10又はp-置換された化合物1のためによりも、m-置換さ

10

20

30

40

50

れた化合物7のために、経口投与の場合、ラットにおけるインビボ実験において達成される。

表1は、ラットによるインビボ試験における選択された化合物のデータに基づいて、経口投与及び肝臓毒性（肝臓効果）の場合のエストロゲン活性を示す。

【0036】

試験の原理及び試験の説明：

成熟Wistarラットを卵巣摘出し、そして14日の待機期間の後、試験する。次に、動物を、3日間（第1～第3日目）、処理し、そして次に、殺害する（第4日目）。次に、器官重量を決定し、そして血清における肝臓分泌のエストロゲン-調節された因子を決定し、ここでラットにおいては、アンジオテンシノゲンの上昇、及び全コレステロール及びHDLコレステロールの下降が存在する。

【0037】

子宮重量の上昇が全身性エストロゲン効果のインジケータールとして取られる場合、非常に高い用量でさえ、エストリオールは子宮重量の倍増を引起さないことが明白である。本発明に従っての表1における物質に関して、エストリオールについての処理された用量の画分は、対応する程度の子宮成長を誘発するために十分である。子宮におけるのとは異なって、肝臓におけるエストロゲン効果は、誘導体化されていないエストリオールの処理により非常に明白に現れた。絶対的期間においては、肝臓エストロゲン性は、エストリオールに比較して本発明の物質により圧倒的に低められなかったが、しかし治療的に適切な効果が、より低い用量に関して、子宮において達成され得る。

【0038】

【表1】

表1：卵巣摘出された（OVX）ラットにおけるエストロゲン活性及び肝臓効果の比較：

化合物	子宮重量 UVD ($\mu\text{g}/\text{T}/\text{T}$)	アンジオテンシン1 ED50 (上昇) ($\mu\text{g}/\text{T}/\text{T}$) rel. hep. Akt.	合計コレステロール ED50 (下降) ($\mu\text{g}/\text{T}/\text{T}$) rel. hep. Akt.	HDLコレステロール ED50 (下降) ($\mu\text{g}/\text{T}/\text{T}$) rel. hep. Akt.
エストリオール	>1000	7.6 <0.008	79 <0.08	110.7 <0.1
1	162.6	17.4 0.12	39.9 0.25	45.9 0.28
7	137.5	8.9 0.06	4.8 0.03	6.0 0.04
10	378.2	5.7 0.015	10.7 0.028	18.6 0.49

UVD=子宮倍増用量-対-OVX；ED50 (上昇)、(下降)=50%の上昇又は低下を生成する用量-対-OVX対照；rel. hep. Akt. =相対的肝臓活性-対-子宮向性活性。

【0039】

エストラジオールに比較して強い、ラットの肝臓におけるエストリオールの作用は、16-OH基の存在によりこのエストロゲンの17-OH機能の低められた酸化及びラットにおける不活性化に影響を及ぼす。他の天然のエストロゲン（エストラジオール）に比較して、子宮における低下していないエストロゲン効果は、子宮における17-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼがゲスタゲンにより高められ、そしてエストラジオールが子宮の粘膜においてすばやく分離される場合、特に負の効果をもつ。

【0040】

試験 II :

驚くべきことには十分に、ゲスタゲンにより子宮におけるエストロゲン効果の弱体化を妨げることが、エストリオール及び本発明のその対応する化合物により可能であることを決定することが現在、可能であった。

【0041】

試験の原理及び試験の説明 :

成熟したテンジクネズミを、卵巣摘出し、そしてこの手術の2週間後、大きな用量範囲のエストラジオール又はエストリオールにより7日間にわたって処理した。選択された用量のエストロゲンを、(a)単独で、及び(b)十分にゲスタゲンの活性の3.0mgのプロゲステロン/動物/日と組合して、油状溶液での皮下注射により投与した。生殖器官に対するこの処理の効果は、8日の試験日に上昇した。

10

【0042】

図1及び2においては、卵巣摘出されたテンジクネズミの膣及び子宮におけるエストラジオール及びエストリオールとプロゲステロンとの種々の相互作用が、処理日1~7、検死日8で示されている。

この場合、プロゲステロンは、エストラジオールの子宮向性作用を弱くするが、ところがその対応するエストリオールの作用は増強される。

【0043】

エストラジオール及びエストリオールの場合、対応する相互作用が生じる。従って、これはまた、一般的にエストリオールは実質的に弱いエストロゲンとして見られるので、驚くべきことである。プロゲステロンは、エストラジオールの子宮向性作用を弱くし、ところが処理される、すべての用量のエストリオールにおけるエストリオールのその対応する作用は明白に増強される。観察される相互作用は、子宮に対して特異的である。エストリオールによる膣の重量の上昇は、増強されないか、又はプロゲステロンによるのと同じ程度まで増強される；プロゲステロンの阻害効果が卓越する。

20

【0044】

この理由のために、本発明の化合物は、エストロゲンによる同時処理下での前進性及び周期内月経出血を妨げることに関して、エストラジオールよりも卓越している。ヒトにおいては、エストリオールは、接合(グルコロニド化、硫酸化)により肝臓において非常にすばやく不活性化されるので、ラットにおいて異なってヒトにおいて、エストロゲン-調節された肝臓機能の逸脱は、非常に高い経口用量のエストリオール下でされ発生しない。従って、本発明の物質は、許容されるべき肝臓における所望しない効果を伴わないで、子宮向性的に十分に作用する用量で、エストラジオール及びエチニルエストラジオールとは異なって、ヒトにおいて使用され得る。

30

【0045】

インビトロ試験 :試験 I :

m-置換された化合物7及び10の赤血球への結合に関する研究はまた驚くべきことであった。m-置換された化合物に関しては、非常に弱い結合が検出された。

しかしながら、この場合、意外には、m-置換された化合物は、赤血球への低い結合強度にもかかわらず、種々の経口利用性及びエストロゲン性を有する。表2におけるデータは、式Iの選択された化合物の赤血球への結合を示す。

40

【0046】

【表 2】

表 2：赤血球への選択された化合物の結合：

化合物	赤血球に対するRBA
エストラジオール-3-スルファメート	100
7	0.5
4	2.6
10	0.4

10

【0047】

試験の原理及び試験の説明：

本発明の物質のSO₂-NH₂基は、カルボアンヒドラーゼへの結合により赤血球における濃縮をもたらすことができる。試験物質による、赤血球結合からのエストラジオール-3-スルファメートの置換を測定する。

【0048】

試験調製物：ヒト血液を、¹⁴C-ラベルされた及びラベルされていないエストラジオールスルファメートから成る混合物と共に混合する。赤血球は、選択された作用点で飽和され、そして血漿/赤血球における分布は40：60である。第2の血液サンプルを、¹⁴C-ラベルされたエストラジオールスルファメート及びラベルされていない試験物質から成る混合物と共に混合する。相対的結合親和性を次のように、血漿における¹⁴C-ラベルされたエストラジオールスルファメートの割合から計算する：より高い割合 = 試験物質による、赤血球からの¹⁴C-エストラジオールスルファメートの強い置換 = 高い結合親和性。

20

【0049】

試験II：

驚くべきことには十分に、すべての場合、赤血球に見出されるカルボアンヒドラーゼ(CAI)に対する結合が見出されている(表3)。従って、本発明の化合物はまた、カルボアンヒドラーゼインヒビターとして治療的に適切な効果を有することが予測される。カルボアンヒドラーゼへの高い親和性により誘発される、赤血球への結合は、エストロゲンとしての性質のために重要である。この結合は、最初の肝臓通過における経口投与された物質の低められた抽出のために必須である。

30

【0050】

赤血球性カルボアンヒドラーゼに対する高いか又は低い親和性、このデポットからの早いか又は遅延された開放、及び続く加水分解が、本発明の物質の治療的有用性を決定する。従って、本発明の化合物は、より高い短い期間又は均等に低い及び長期続くホルモンレベルが、投与される物質の同じ絶対量で達成され得る可能性が開かれる。結果として、作用の活性強度及び持続期間は、多様である。この場合、個々の生物に適合される治療が可能にされる。

【0051】

40

【表 3】

表 3 : ヒトカルボアンヒドラーゼIのIC₅₀阻害値 :

インヒビター	CAI IC ₅₀ (nM)
エストラジオール-3-スルファメート	157±10.6
10	450
7	600
1	200
アセタゾールアミド (既知のCAインヒビターの)	1200 1900 ⁽¹⁴⁾

10

【0052】

試験の原理及び試験の記載 :

カルボアンヒドラーゼは、CO₂水和物を触媒する。

試験調製 : 一定のCO₂流を、カルボアンヒドラーゼIと共に混合された緩衝液により指図する。定義される限界内にpHを低めるために必要とされる時間は、測定パラメーターである。このパラメーターは、媒体におけるH₂CO₃の形成に影響を及ぼす。IC₅₀阻害値を、試験調製物中にピペットで入れられる試験物質により決定する。試験される濃度領域においては、試験物質は、上記酵素の阻害を完結するために阻害を引起さない。

20

【0053】

それらの試験結果は、女性における産児調節に及びホルモン置換療法(HRT)のために、又は癌、たとえば前立腺癌の処理のために、本発明の一般式(1)の化合物の多くの可能性ある適用を開いている。

本発明の物質は、それらは天然ではないエチニルエストラジオール及び他のエストロゲン下で典型的には及び特に強く生じるので、天然ホルモンにより月経調節を達成し、そして同時に、危険な肝臓エストロゲン効果を回避するのに適切である。

【0054】

対応する第1経過の相互作用の防止は、本発明の物質のもう1つの目的である。後者は大部分及びまた、不活性形で肝臓を通過することができる。それらは、それらの“母エストロゲン”よりも所望する全身性エストロゲン効果を達成するのに、より低い用量で適用され、そして従って、肝臓において、より少ない所望しない効果を有する。

30

本発明の物質は好ましくは、経口治療のために使用される。それらの母エストロゲンに比較して、本発明の化合物は、明白に高められた経口生物学的利用能、高められた全身性であるが、しかし低められた肝臓エストロゲン性を有する。

【0055】

所望する及び所望しないホルモン効果のこの解離により、従来技術に比較して、同時により治療的に効果的で且つより適合性の医薬剤が可能にされる。

40

天然エストロゲン(エストラジオール、エストラジオールバレレート、硫酸エストロン、接合されたエストロゲン)による経口治療の場合、しかしまた、エストラジオールスルファメートによる経口療法の場合、高レベルのエストロンが血液中に卓越する。これは、血液におけるエストラジオールの濃度がエストロンの濃度よりも高い、月経率からは重要が逸脱である。従って、これは、エストロンがエストラジオールよりも、より低い効果的なエストロゲンであるので、不都合である。

【0056】

従って、従来技術に比較して、本発明の化合物の特定の利点は、個々の場合、好ましくはエストロール及びエストロールの場合、酸化されない母エストロゲンの本発明に従っての開放である。これは、本発明の物質の所望する高い全身性エストロゲン性に寄与す

50

る。さらに、器官 - 選択的の増強されたエストロゲン性の場合、子宮におけるそれらのエストロゲンの不適切な代謝が、好都合であることが知られている。

【0057】

本発明の化合物は、非経口及び経口投与の場合、エストロゲン活性を有し、それにより、肝臓効果が、子宮に対する作用に関して、等効力の用量のエストリオールの比較して、低められる。弱いエストロン誘導体への17 - 位置における酸化が回避される。これに関しては、エストロゲンに関するそれらのエフェクター器官におけるいくつかの所望するエストロゲン作用が、酵素補足がエストラジオールの不活性化で助けになる、エストラジオールに比較して、絶対的に又は比較的、増強される。これは、特にエストロゲン効果が、プロゲステロン又はゲスタゲン卓越下で非常に低められる場合、ヒト子宮においてエストロゲン効果に適用できる。

10

【0058】

エストリオールはまた、それらの条件下で子宮におけるエストロゲン効果を誘発できる。従って、本発明の物質は、子宮出血挙動性の制御のためにエストロゲンと共に、例えばいわゆる“組合された経口避妊剤”又はゲスタゲン含有HRT生成物としての使用のために特に適切である。

非常に低い用量、例えば0.05~1mg/日 p.o.の用量で本発明の一般式(1)の化合物を含み、そして子宮(増殖)及び肝臓(凝集因子又はアンジオテンシノゲン)に対して所望しない効果を発揮しないERT(エストロゲン置換療法)のための医薬剤が、対象である。

【0059】

非常に低い用量、例えば0.05~3mg/日 p.o.の用量で、ゲスタゲンと組合して、本発明の一般式(1)又はその塩を含むERTのための医薬剤がまた、対象である。ゲスタゲンは、プロゲステロン、ノルエチステロン、ジエノゲスト、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、ドロスピレノン、メドロキシプロゲステロンアセテート、レボノルゲストレル、ゲストデン又はHRTのために適切な他のゲスタゲンであり得る。これは、通常の療法及び用量、例えば“連続的組合せ”に、又は中断及び連続形の投与の変法に使用され得る。

20

【0060】

非常に低い用量、例えば0.05~3mg/日 p.o.の用量で、経口避妊剤として一般的な療法において、ゲスタゲンと組合して、本発明の一般式(1)又はその塩を含む避妊のための医薬剤がまた、対象である。

30

【0061】

それらの医薬組成物及び医薬剤は好ましくは、経口投与、直腸、膣、皮下、皮膚、静脈内、経皮又は筋肉内投与のために使用され得る。通常使用されるビークル及び/又は希釈剤の他に、それらは少なくとも1つの一般式Iの化合物又はその塩を含む。

本発明の医薬剤は、通常使用される固体又は液体ビークル又は希釈剤、及び既知手段で適切な用量での所望する型の投与に対応する、通常使用される医薬 - 技術的アジュバントにより生成される。好ましい調製物は、経口投与のために適切である分散のための形で存在する。分散のためのそのような形は、例えば錠剤、フィルム錠剤、被覆された錠剤、カプセル、ピル、粉末、溶液又は懸濁液、又は他に、デポット形である。

【0062】

もちろん、非経口調製物、例えば注射用溶液が考えられる。さらに、例えば坐剤、及び膣用投与のための剤がまた、調製物として言及され得る。

40

対応する錠剤は例えば、活性成分を、基地アジュバント、例えば不活性希釈剤、例えばデキストロース、糖、ソルビトール、マンニトール、ポリビニルピロリドン、爆発物、例えばコーンスターチ又はアルギン酸、結合剤、例えばスターチ又はゼラチン、滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク、及び/又はデポット効果を達成するための剤、例えばカルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースフタレート又はポリ酢酸ビニルと共に混合することにより得られる。錠剤はまた、いくつかの層から成ることができる。

【0063】

50

錠剤被覆に通常使用される剤、例えばポリビニルピロリドン又はセラック、アラビアガム、タルク、酸化チタン、又は糖により、錠剤に類似して生成される被覆コアが、被覆された錠剤を、結果的に生成することができる。この場合、被覆された錠剤のシェルはまた、いくつかの層から成ることができ、それにより錠剤において上記で言及されるアジュバンドが使用され得る。

【0064】

本発明の一般式Iの化合物を含む溶液又は懸濁液は、追加の味覚 - 改良剤、例えばサッカリン、シクラメート又は糖、及び風味物質、例えばバニラ又はオレンジ抽出物を含むことができる。さらに、それらは、懸濁アジュバンド、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース又は保存剤、例えばp - ヒドロキシベンゾエートを含むことができる。

10

一般式Iの化合物を含むカプセルは、例えば一般式Iの化合物と、不活性ビークル、例えばラクトース又はソルビトールと混合し、そしてゼラチンカプセルに封入することにより生成され得る。

【0065】

適切な坐剤は例えば、この目的のために供給されるビークル、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール又はその誘導体と共に混合することにより生成され得る。

本発明のエストリオール及びエストロールプロドラッグは、下記例に従って合成され得、ここでその例は、より詳細に説明するために使用され、本発明を制限するものではない。

【0066】

20

一般合成の教示：

一般式IIA - Dの化合物の生成に関しては、既知のステロイド親物質が使用され得る。次のステロイド親物質が使用され得る：エストロン、エストリオール及びエストロール。その官能基は、任意には、当業者に知られている方法に従って保護され得るか、又は対応する官能基に転換され得る。従って、ケト基は、当業者に知られている方法に従って、ヒドロキシ化合物に還元され得、そしてエノン及びエノール化合物に転換され得る。二重結合は、当業者に知られている方法に従って、ジヒドロキシ化合物に転換され得る。

【0067】

(A) 基Zへのステロイド化合物のカップリング：

変法1：スルファモイルフェニルカルボン酸との反応：

30

エストロゲンを、塩基、例えばピリジンに溶解する。対応する量のスルファモイルフェニルカルボン酸を、前記溶液に添加し、次に、酸、例えばp - トルエンスルホン酸、及び最終的に、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドを添加する。その反応混合物を、反応の完結まで攪拌する。次に、水を添加し、そしてそれを、酸、例えば10% HClにより酸性化する。沈殿物を濾過し、水及び炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄し、そして乾燥する。残渣を有機溶媒、例えば酢酸エチルにより抽出し、有機相を洗浄し、そして乾燥剤、例えば硫酸マグネシウムにより乾燥する。濾過の後、それを蒸発により濃縮し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。対応するエストロゲンスルファモイルベンゾエートを得る。

【0068】

40

変法2：スルファモイルフェニルカルボン酸塩化物との反応：

エストロゲンを、塩基、例えばピリジンに溶解する。対応する量のスルファモイルフェニルカルボン酸塩化物を、前記溶液に添加する。その反応混合物を、反応の完結まで攪拌する。次に、水を添加し、そしてそれを、酸、例えば10% HClにより酸性化する。それを有機溶媒、例えば酢酸エチルにより抽出し、有機相を洗浄し、そして乾燥剤、例えば硫酸マグネシウムにより乾燥する。濾過の後、それを蒸発により濃縮し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。対応するエストロゲンスルファモイルベンゾエートを得る。

【0069】

変法3：クロロスルホニルフェニルカルボン酸塩化物との反応：

50

エストロゲンを、塩基、例えばピリジン及び有機溶媒、例えばクロロホルムに溶解し、そして冷却する。対応する量のクロロスルホニルフェニルカルボン酸塩化物を、前記溶液に添加する。その反応混合物を、反応の完結まで攪拌する。次に、反応混合物を、濃アンモニア溶液において攪拌する。その混合物を蒸発により濃縮し、そして酸、例えば10% HClにより酸性化する。沈殿物を吸引し、水により洗浄し、乾燥し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。対応するエストロゲンスルファモイルベンゾエートを得る。

【0070】

変法4：2 - スルホフェニルカルボン酸 - シクロ - 無水物との反応：

エストロゲンを、有機溶媒、例えばクロロホルムに溶解する。2 - スルホフェニルカルボン酸 - シクロ - 無水物の添加の後、それを、カバーガス下で高温で攪拌する。次に、それを冷却し、そして濃アンモニア溶液、例えばメタノール性アンモニア溶液と共に混合する。その溶液を蒸発し、そして残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。有機溶媒、例えばCHCl₃に、カバーガス下で溶解される、対応するエストロゲンの2' - スルホフェニルカルボン酸エステル - アンモニウム塩を得る。対応する量の塩素化剤、例えばPCl₅又はSOCl₂を少しづつ添加する。その反応混合物を、任意には高温で攪拌し、そして次に、濃NH₃溶液に添加する。その混合物を蒸発により濃縮し、沈殿した物質を濾過し、水により洗浄し、乾燥し、そしてシリカゲル上でのクロマトグラフィー処理する。対応するエストロゲンの2' - スルファモイルフェニルカルボン酸エステルを得る。

【0071】

変法5：スルファミド (NH₂SO₂NH-) を形成するための反応：

本発明のスルファミドを形成するための反応を、スルファミド、塩化スルファモイル又はアミノスルホニルイソシアネートにより、対応するアミンから出発してそれらの生成のために、当業者に知られている方法に従って行う (P.O. Burke など., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 1984, 1851 ; M. Preiss など. Chem. Ber., 1978, 1915; C-H. Lee など., J. Org. Chem., 1990, 6104.)。

【0072】

例えば、有機溶媒、例えばトルエン中、対応するアミノベンゾエートを、塩基、例えばNEt₃の存在下で、20~60 の温度で塩化スルファモイルと反応せしめる。その反応混合物を、反応の完結まで攪拌する。次に、水を添加し、沈殿物を濾過し、水及び炭酸水素ナトリウム溶液により洗浄し、そして乾燥する。物質をシリカゲル上でのクロマトグラフィー処理により精製する。対応するエストロゲンスルファモイルアミノベンゾエートを得る。

【0073】

B) 基Zの合成：

2 - クロロ - 4 - スルファモイル安息香酸：

段階1：

10gの2 - クロロ - トルエン - 4 - スルホン酸 - Na - 塩 xH₂Oを、40mlの塩化チオニルに添加する。5mlのDMFの添加の後、それを6時間、還流する。冷反応混合物を、200gの氷に添加する。沈殿された物質を水により洗浄し、そして乾燥する。2 - クロロ - トルエン - 4 - スルホン酸塩化物を得る。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.32 (s, 3H, Me), 7.32-7.58 (m (重複), 3H, CH)。

【0074】

段階2：

8gの2 - クロロ - トルエン - 4 - スルホン酸塩化物を、25mlのCHCl₃に溶解し、そして100mlの濃NH₃溶液中にゆっくりと攪拌する。室温での10分間の攪拌の後、その溶液を蒸発により、その元の体積の1/2に濃縮する。物質を吸引し、水により洗浄し、そして乾燥する。2 - クロロ - 4 - スルファモイルトルエンを得る。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.39 (s, 3H, Me), 7.44 (s, 2H, NH₂), 7.55-7.83 (m (重複), 3H, CH)。

【0075】

10

20

30

40

50

段階 3 :

1.67gの2 - クロロ - 4 - スルファモイルトルエンを、70mlの水中に導入する。5gのKMnO₄及び0.5mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加の後、それを2時間、還流する。2mlのMeOHの添加の後、生成される二酸化マンガンを濾過し、そしてその溶液を、その元の体積の半分に蒸発により濃縮する。10% HClによる酸性化の後、その溶液を、結晶化が完結するまで、8時間、冷却する。次に、それを吸引し、水により洗浄し、そして乾燥する。2 - クロロ - 4 - スルファモイル安息香酸を得る。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.66 (s, 2H, NH₂), 7.80-8.02 (m (重複), 3H, CH), 13.86 (s, 1H COOH)。

【 0 0 7 6 】

10

5 - スルファモイルイソフタル酸 :段階 1 :

20gの5 - スルホイソフタル酸 - Na - 塩を、5mlのDMFを加え、80mlのチオニル塩化物で、5時間沸騰させる。冷却反応混合物を500gの氷に添加し、そして沈殿した物質を吸引し、水により洗浄し、そして乾燥する。5 - クロロスルホニルイソフタル酸二塩化物を得る。

¹H-NMR (CDCl₃): 8.98 (s, 2H, H-4,6), 9.11 (s, 1 H, H-2)。

【 0 0 7 7 】

段階 2 :

10gの5 - クロロスルホニルイソフタル酸二塩化物を、150mlのNH₃溶液中に少しずつ混合する。その溶液を蒸発により濃縮し、沈殿した物質を濾過し、水により洗浄し、そして乾燥する。5 - スルファモイルイソフタル酸ジアミドを得る。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.51 ,7.67, 8.22 (6H, NH₂), 8.43 (s, 2H, H-4,6), 8.53 (s, 1H, H-2)。

【 0 0 7 8 】

段階 3 :

1gの5 - スルファモイルイソフタル酸ジアミドを、1 , 4 - ジオキサンの懸濁液に懸濁する。5mlの10% HClを添加し、そしてその反応混合物を、約90 に3時間、加熱する。次に、その反応混合物を、乾燥状態に蒸発する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。5 - スルファモイルイソフタル酸アミド及び5 - スルファモイルイソフタル酸を得る。

30

【 0 0 7 9 】

4 - クロロスルホニル安息香酸塩化物 :

15gの4 - スルホ安息香酸 - K - 塩を、100mlの飽和アンモニア溶液に溶解する。その溶液を蒸発により濃縮し、そして塩をP₂O₅上で乾燥する。5gの塩を、20mlのSOCl₂に溶解する。0.3mlのDMFを、反応混合物に添加し、そして2時間、還流する。それを冷却し、トルエンを結晶化のために添加し、そしてそれを濾過する。生成物をトルエンにより洗浄し、そして乾燥する。さらなる反応のために使用される4 - クロロスルホニル安息香酸塩化物を得る。

【 実施例 】

40

【 0 0 8 0 】

例 1 :段階 1 :

3,16 -ジヒドロキシエストラ1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (1) :

450mgの3,16 -ジ (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)- 17 - オールを、7mlのピリジンに溶解する。1.0gのp - スルファモイル安息香酸、120mgのp - トルエンスルホン酸及び1.0gのジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) の添加の後、それを室温で48時間、攪拌する。次に、20mlの水及び50mlの酢酸エチルを添加する。それを、10% HClによりわずかに酸性化する (pH = 5) 。沈殿物を濾過し、そして酢酸エチル

50

により再洗浄する。

有機相を、10%炭酸水素ナトリウム溶液により分離し、そして飽和NaCl 溶液により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発により濃縮し、そしてシリカゲル上でのクロマトグラフィー処理する。3,16 -ジ (tert - プチルジメチルシリルオキシ) エストラ 1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (2)を得る。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.04 (s, 6H, 2SiMe), 0.22 (s, 6H, 2SiMe), 0.87 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 0.93 (s, 3H, H-18), 1.01 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 4.51 (m, 1 H, H-16), 5.04 (s, 2H, NH₂), 5.17 (m, 1 H, H-17)。

【 0 0 8 1 】

段階 2 :

10

3-ヒドロキシ 16 -tert - プチルジメチルシリルオキシエストラ 1,3,5(10) -17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (3) :

450mgの3,16 -ジ (tert - プチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)- 17 -イル4'-スルファモイルベンゾエートを、10mlのTHFに溶解する。攪拌しながら、300mgのTBAFを、室温で添加する。1時間後、40mlの水を添加し、次に有機移動溶媒を蒸留する。物質を濾過し、水により洗浄し、乾燥し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。3-ヒドロキシ 16 -tert - プチルジメチルシリルオキシエストラ 1,3,5(10) トリエン-17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエートを得る。

【 0 0 8 2 】

段階 3 :

20

3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (1) :

600mgの3 - ヒドロキシ 16 tert . - プチルジメチルシリルオキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - 17 - イル 4 ' - スルファモイルベンゾエートを、30mlのTHFに溶解する。攪拌しながら、1.5mlのHCl (32%) を、室温で添加する。2時間後、20mlの飽和NaHCO₃ 溶液を攪拌し、そして次に有機移動溶媒を蒸留する。物質を濾過し、水により洗浄し、乾燥し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。3,16 -ジヒドロキシエストラ - 1,3,5(10)- トリエン 17 -イル 4'-スルファモイルベンゾエートを得る。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.85 (s, 3H, H-18), 4.32 (m, 1H, H-16) 4.92 (d, 1H, H-17), 5.04 (m, 1 H, 16-OH), 7.57 (m, 2H, NH₂), 8.99 (s, 1 H, 3-OH)。

30

【 0 0 8 3 】

例 2 : 3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (4) :

前記物質を、中間生成物3,17 -ジ (tert-プチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (5) 及び3 - ヒドロキシ 17 tert . - プチルジメチルシリルオキシエストラ - 1 , 3 , 5 (10) - 16 - イル 4 ' - スルファモイルベンゾエート (6) により、3,17 -ジ (tert-プチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -オールから出発して、例 1 に類似して得る。

【 0 0 8 4 】

40

3,17 -ジ (tert-プチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (5) :

¹H-NMR (CDCl₃): -0.04 (s, 3H, SiMe), 0.09 (s, 3H, SiMe) 0.18 (s, 6H 2SiMe), 0.86 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 0.87 (s, 3H, H-18), 0.97 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 3.94 (d, 1H, H-17), 5.09 (s, 2H, NH₂), 5.18 (m, 1 H, H-16)。

【 0 0 8 5 】

3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 4'-スルファモイルベンゾエート (4) :

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.78 (s, 3H, H-18), 3.81 (d, 1H, H-17) 5.09 (m, 1 H 1 H-16), 5.20 (m, 1H, 17-OH), 7.55 (m, 2H 1 NH₂), 9.00 (s, 1 H, 3-OH)。

50

【0086】

例3：3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (7) :

段階1：

3,16 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (8) :

1.5gの3,16 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10) -17 -オールを、3 mlのピリジン及び3 mlのCHCl₃に溶解する。1.5mlの3 -クロロスルホニル安息香酸塩化物を、反応混合物に -20 で、撹拌しながら添加する。次に、それを室温に加熱し、そして15分間、撹拌する。

10

【0087】

その反応溶液を25mlの濃NH₃溶液に添加し、そして15分間、撹拌する。次に、有機移動溶媒を蒸留する。それを、10%塩酸によりわずかに酸性化する (pH=5)。沈殿した物質を吸引し、10%炭酸水素ナトリウム溶液及び水により洗浄し、そして次に、乾燥する。3,16 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエートを得る。

¹H-NMR (CDCl₃): -0.03 (s, 3H, SiMe), 0.02 (s, 3H, SiMe) 0.18 (s, 6H, 2SiMe), 0.84 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 0.89 (s, 3H, H-18), 0.97 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 4.48 (m, 1 H, H-16), 4.71 (s, 2H, NH₂), 5.12 (m, 1 H, H-17)。

【0088】

段階2：

3-ヒドロキシ 16 -tert-ブチルジメチルシリルオキシエストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (9) :

500mgの3,16 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエートを、10mlのTHFに溶解する。撹拌しながら、500mgのTB AFを、室温で添加する。1時間後、40mlの水を撹拌し、そして次に有機移動溶媒を蒸留する。物質を濾過し、水により洗浄し、乾燥し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。3-ヒドロキシ 16 -tert-ブチルジメチルシリルオキシエストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエートを得る。

20

【0089】

段階3：

3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (7) :

850mgの3-ヒドロキシ 16 -tert-ブチルジメチルシリルオキシエストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエートを、35mlのTHFに溶解する。撹拌しながら、1.5 mlのHCl(32%)を、室温で添加する。2時間後、20mlの飽和NaHCO₃溶液を撹拌し、そして次に有機移動溶媒を蒸留する。物質を濾過し、水により洗浄し、乾燥し、そしてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。3,16 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)- 17 -イル 3'-スルファモイルベンゾエートを得る。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.86 (s, 3H, H-18), 4.32 (m, 1 H, H-16) 4.94 (d, 1H, H-17), 5.07 (d, 1H, 16-OH), 7.56 (m, 2H, NH₂), 9.00 (s, 1 H, 3-OH)。

40

【0090】

例4：3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (10) :

前記物質を、中間生成物3,17 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベンゾエート (11) 及び3 -ヒドロキシ 17 tert. -ブチルジメチルシリルオキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン 16 -イル3' -スルファモイルベンゾエート (12) により、3,17 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -オール (12) から出発して、例3に類似して得る。

50

【 0 0 9 1 】

3,17 -ジ (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -
イル 3'-スルファモイルベンゾエート (11) :

¹H-NMR (CDCl₃): -0.03 (s, 3H, SiMe), 0.09 (s, 3H, SiMe), 0.18 (s, 6H, 2SiMe),
0.86 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 0.87 (s, 3H, H-18), 0.97 (s, 9H, tert.-C₄H₉), 3.95 (d,
1 H, H-17), 5.02 (s, 2H, NH₂), 5.20 (m, 1 H, H-16)。

【 0 0 9 2 】

3,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-16 -イル 3'-スルファモイルベ
ンゾエート (10) :

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.79 (s, 3H, H-18), 3.82 (m, 1H, H-17) 5.09 (m, 1 H, H-16), 10
5.20 (d, 1H, 17-OH), 7.55 (m, 2H, NH₂), 8.99 (s, 1 H, 3-OH)。

【 0 0 9 3 】

例 5 : 16 ,17 -ジヒドロキシエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル 4'-スルファモイル
ベンゾエート (13) :

0.4gのエストリオールを、7mlのピリジンに溶解する。0.8gの4 -スルファモイル安息
香酸及び0.8gのジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を添加した後、それを室温で 1
時間、攪拌する。次に、それを10% HCl (pH= 2) により酸性化し、そして8mlの水を添加
する。沈殿物を濾過し、そして10%炭酸水素ナトリウム溶液及び水により洗浄する。得ら
れる生成物を、シリカゲル上でクロマトグラフィー処理する。16 ,17 -ジヒドロキシア
ストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-イル 4'-スルファモイルベンゾエートを得る。 20

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.69 (s, 3H, H-18), 3.32 (m, 1 H, H-17), 3.85 (m, 1 H, H-16)
, 7.62 (s, 2H, NH₂)。

【 0 0 9 4 】

文献 :

(1) Katzenellenbogen BS and Korach KS (1997) A new actor in the estrogen recep
tor drama - enter ER . Endocrin. 138, 861-62 / Kuiper GG and Gustafsson JA (19
97) The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and pr
omoter- specific actions of estrogens and antiestrogens. FEBS Lett. 410, 87-90 ;

(2) Siiteri PK and MacDonald P (1966) Placental estrogen biosynthesis during h
uman pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 750 / Brown JB (1955) A chemical 30
method for the determination of estriol, estrone and estradiol in human urine.
Biochem. J. 60, 185 / Buster JE, Sakahini J, Killam A and Scragg WH (1976) Late
pregnancy rise in estriol concentration. Am. J. Obstet Gynecol 125, 672 ;

【 0 0 9 5 】

(3) Svanberg L (1982) Effects of estrogen deficiency in women castrated when y
oung. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 106, 11-15 ;

(4) Christiansen C (1994) Postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosi
s. Osteoporosis Int. 4, Suppl. 1 , 47-51 ;

(5) Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S and Ettinger
B (1998), Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among 40
older women. N. Engl. J. Med. 339, 733-38 ;

【 0 0 9 6 】

(6) Parrish HM, Carr CA, Hall DG and King TM (1967) Time interval from castrat
ion in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis.
Am J. Obstet. Gynecol 99, 155-162 / Svanberg L (1982) Effects of estrogen defic
iency in women castrated when young. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 106, 1
1-15 / Witteman JCM, Grobbee DE, Kok FJ, Hofmann A und Valkenburg HA (1989) Incr
eased risk of atherosclerosis in women after the menopause. Br. Med. J. 298, 642
-44 ;

【 0 0 9 7 】

(7) Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Ulmsten U, Westberg G, Barchan K and Malmstroem A (1996) Changes in paraurethral connective tissue at menopause are counteracted by estrogen. *Maturitas* 24, 197-204 ;

(8) Gentz T, Eiletz J, Kreuzer G, Pollow K and Schmidt-Gollwitzer M (1980) Endocrine regulation of the endometrium throughout the menstrual cycle. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 40(11), 990-99 ;

【 0 0 9 8 】

(9) Krattenmacher R, Knauth R, Parczyk K, Walker A, Hilgenfeldt U and Fritzeimer K-H (1994), Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 48, 207-14 / Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF and Mishell DR Jr (1982), Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 144, 511-18 / O'Sullivan AJ and Ho KKY (1995), A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 1783-8 ;

10

【 0 0 9 9 】

(10) Goldzieher JW (1990), Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163, 318-22 / Mandel FP, Geola FL, Lu JKH, Eggena P, Sambhi MP, Hershman JM and Judd HL (1982), Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 59, 673-9 ;

20

【 0 1 0 0 】

(11) Helmer OM and Griffith RS (1952), The effect of the administration of estrogens on the renin-substrate (hypertensinogen) content on rat plasma. *Endocrinology* 51 , 421- 26 / Krattenmacher R, Knauth R, Parczyk K, Walker A, Hilgenfeldt U and Fritzeimer K-H (1994), Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 48, 207-14 / Oelkers WKH (1996), Effects of estrogens and progestagens on the renin- aldosterone System and blood pressure. *Steroids* 61, 166-71 ;

30

【 0 1 0 1 】

(12) Span JPT, Pieters GFFM, Sweep CGJ, Hermus ARMM and Smals AGH (2000), Gender difference in insulin-like growth factor I response to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults: role of sex hormone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 1121-5 / Kelly JJ, Rajkovic IA, O'Sullivan AJ, Sernia C and Ho KKY (1993), Effects of different oral oestrogen formulations on insulin-like growth factor-I, growth hormone and growth hormone binding protein in post-menopausal women. *Clin. Endocrinol.* 39, 561-67 ;

【 0 1 0 2 】

(13) Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF and Mishell DR Jr (1982), Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 144, 511-18 (14) C. Landolfi, M. Marchetti, G. Ciocci, and C. Milanese, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 38, 169-172 (1997)。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 0 3 】

【 図 1 】 図 1 においては、卵巣摘出されたテンジクネズミの膣及び子宮におけるエストジオール及びエストリオールとプロゲステロンとの種々の相互作用が、処理日 1 ~ 7、検死日 8、で示されている。

【 図 2 】 図 2 においては、卵巣摘出されたテンジクネズミの膣及び子宮におけるエスト

50

ジオール及びエストリオールとプロゲステロンとの種々の相互作用が、処理日1～7、検死日8、で示されている。

【 図 1 】

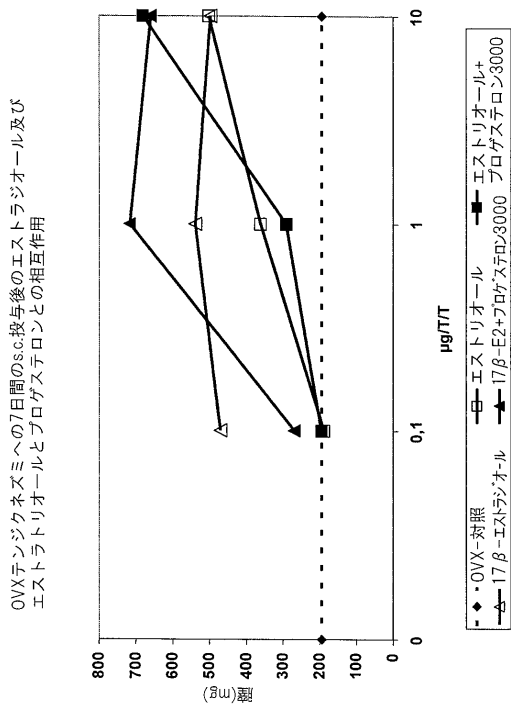


Fig. 1

【 図 2 】

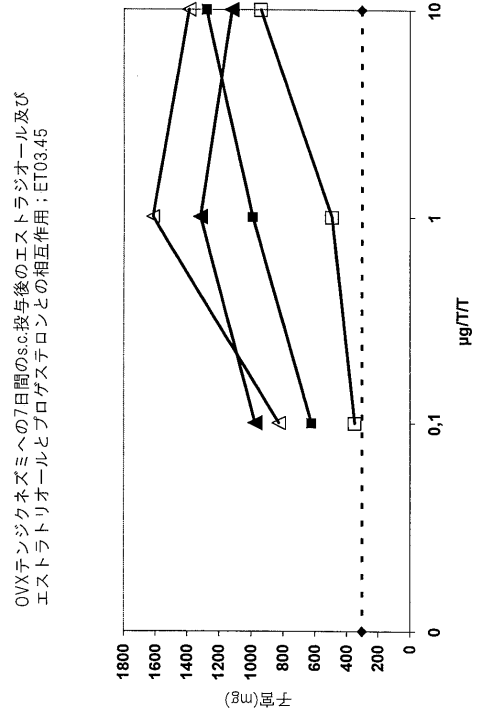


Fig. 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/EP2005/005258
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P5/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07J A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 424 954 A (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 2 May 1991 (1991-05-02) page 3, line 32 page 6, lines 21-30	1-19
A	PUROHIT A ET AL: "Steroid sulphatase inhibitors for breast cancer therapy." THE JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY. SEP 2003, vol. 86, no. 3-5, September 2003 (2003-09), pages 423-432, XP002345469 ISSN: 0960-0760 page 426, column 2, paragraph 3	1-19
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2005		Date of mailing of the international search report 07/10/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2340, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005258

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ELGER W ET AL: "ESTROGEN SULFAMATES: A NEW APPROACH TO ORAL ESTROGEN THERAPY" REPRODUCTION, FERTILITY AND DEVELOPMENT, CSIRO, EAST MELBOURNE, AU, vol. 13, no. 4, 2001, pages 297-305, XP001113159 ISSN: 1031-3613 page 302, column 1, paragraphs 2,3 page 303, column 2, paragraph 1-3 -----</p>	1-19
P,A	<p>CHANDER SURINDER K ET AL: "The role of steroid sulphatase in regulating the oestrogenicity of oestrogen sulphamates." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS. 10 SEP 2004, vol. 322, no. 1, 10 September 2004 (2004-09-10), pages 217-222, XP002345470 ISSN: 0006-291X abstract -----</p>	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005258

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0424954	A	02-05-1991	DE	69008476 D1	01-06-1994
			DE	69008476 T2	01-09-1994
			ES	2055845 T3	01-09-1994
			JP	3113269 B2	27-11-2000
			JP	3209328 A	12-09-1991
			US	5116828 A	26-05-1992

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005258

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P5/30		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07J A61K A61P		
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 424 954 A (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO. LTD) 2. Mai 1991 (1991-05-02) Seite 3, Zeile 32 Seite 6, Zeilen 21-30 -----	1-19
A	PUROHIT A ET AL: "Steroid sulphatase inhibitors for breast cancer therapy." THE JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY. SEP 2003, Bd. 86, Nr. 3-5, September 2003 (2003-09), Seiten 423-432, XP002345469 ISSN: 0960-0760 Seite 426, Spalte 2, Absatz 3 ----- -/-	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. September 2005		07/10/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Watchorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005258

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>ELGER W ET AL: "ESTROGEN SULFAMATES: A NEW APPROACH TO ORAL ESTROGEN THERAPY" REPRODUCTION, FERTILITY AND DEVELOPMENT, CSIRO, EAST MELBOURNE, AU, Bd. 13, Nr. 4, 2001, Seiten 297-305, XP001113159 ISSN: 1031-3613 Seite 302, Spalte 1, Absätze 2,3 Seite 303, Spalte 2, Absatz 1-3</p> <p>-----</p>	1-19
P, A	<p>CHANDER SURINDER K ET AL: "The role of steroid sulphatase in regulating the oestrogenicity of oestrogen sulphamates." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS. 10 SEP 2004, Bd. 322, Nr. 1, 10. September 2004 (2004-09-10), Seiten 217-222, XP002345470 ISSN: 0006-291X Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-19

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005258

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0424954 A	02-05-1991	DE 69008476 D1	01-06-1994
		DE 69008476 T2	01-09-1994
		ES 2055845 T3	01-09-1994
		JP 3113269 B2	27-11-2000
		JP 3209328 A	12-09-1991
		US 5116828 A	26-05-1992

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
	A 6 1 P	43/00	1 2 1
	A 6 1 P	43/00	1 2 3

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 ビルバ, ラルフ
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 5 1 エルクニッツ, ブルクシュトラッセ 4 7
- (72) 発明者 ドレーシャー, ペーター
ドイツ連邦共和国, 9 9 4 2 5 バイマー, レッシンクシュトラッセ 7
- (72) 発明者 リンク, スフェン
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 9 イェナ, ツィーゲンハイナー オベルバーク 3
- (72) 発明者 エルガー, バルター
ドイツ連邦共和国, 1 4 1 9 5 ベルリン, ショルレマーアレー 1 2 ベー
- (72) 発明者 シュナイダー, ビルギット
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 5 イェナ, ダマシュケバーク 1 9
- (72) 発明者 ヒリシュ, アレクサンダー
ドイツ連邦共和国, 4 2 5 5 3 フェルベルト, ツム テラー ホフ 4 4
- (72) 発明者 レデルセン, グドルン
ドイツ連邦共和国, 0 7 7 4 9 イェナ, フリードリッヒ - エンゲルス - シュトラッセ 1 0

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 NA15 ZA811 ZA812 ZB261 ZC111 ZC112
ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 DA09 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 NA15
ZA81 ZB26 ZC11 ZC75
4C091 AA01 BB03 BB04 BB07 CC01 DD01 EE04 EE05 FF01 GG01
HH01 JJ01 KK01 LL01 MM03 NN12 PA09 QQ01