



(19)  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 025 985 A1** 2005.12.15

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 025 985.2**

(22) Anmeldetag: **21.05.2004**

(43) Offenlegungstag: **15.12.2005**

(51) Int Cl.7: **C07J 1/00**

**A61K 31/565, A61P 5/30**

(71) Anmelder:

**Schering AG, 13353 Berlin, DE**

(72) Erfinder:

**Wyrwa, Ralf, Dr., 07751 Rothenstein, DE; Ring, Sven, 07749 Jena, DE; Droscher, Peter, Dr., 99425 Weimar, DE; Hillisch, Alexander, Dr., 07743 Jena, DE; Elger, Walter, Dr., 14195 Berlin, DE; Schneider, Birgitt, 07745 Jena, DE; Reddersen, Gudrun, 07749 Jena, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

**DE 197 12 488 A1**

**US 58 66 603 A**

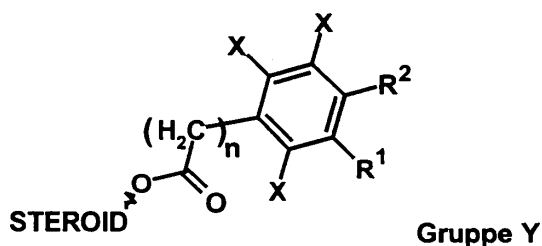
**US 50 01 234 A**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

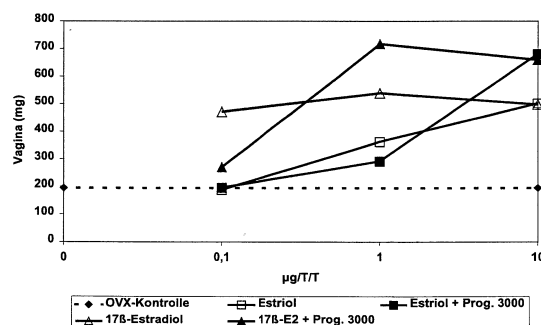
(54) Bezeichnung: **Estriol- und Estetrol-Prodrugs**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung stellt Estriol- und Estetrol-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) bereit, in denen die Gruppe Y an das Steroid gebunden ist,



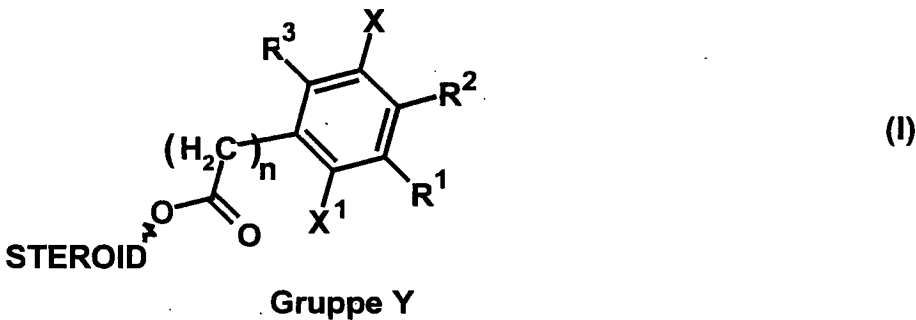
Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit estrogener Wirkung.

Interaktionen von Estradiol und Estratriol mit Progesteron nach s. c.  
 Applikation über 7 Tage an OVX-Meerschweinchen



## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Estriol- und Estetrol-Prodrugs der allgemeinen Formel I,



[0002] Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindung enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit estrogenen Wirkung.

## Stand der Technik

[0003] Estrogene kontrollieren eine Fülle von Funktionen auf zellulärer Ebene. Sie spielen eine zentrale Rolle in den Funktionen der Genitalorgane bei beiden Geschlechtern. Zudem spielen Estrogenwirkungen im zentralen Nervensystem eine wichtige Rolle für die Organisation des ZNS, die Modulation von Verhalten, die Kontrolle der Gonadotropinsekretion der Hypophyse. Auch andere Hypophysenhormone werden durch Estrogene moduliert.

[0004] Ihre Wirkung wird durch mindestens zwei bekannte Rezeptoren vermittelt, ER $\alpha$  und ER $\beta$ , die in sehr unterschiedlicher Konzentration im gesamten Organismus, das heißt auch außerhalb der Genitalorgane exprimiert sind (Katzenellenbogen BS and Korach KS (1997) A new actor in the estrogen receptor drama – enter ER $\beta$ . Endocrin. 138, 861-62 / Kuiper GG and Gustafsson JA (1997) The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and antiestrogens. FEBS Lett. 410, 87-90).

[0005] Bei der Frau dominieren im Organismus die vom Ovar sezernierten Estrogene, wobei die Sekretion von Estradiol ganz im Vordergrund steht. In der Schwangerschaft bildet die Placenta große Estrogenmengen, wobei besonders in späteren Phasen der Gravidität sehr große Mengen an Estriol sezerniert werden (Siiteri PK and MacDonald P (1966) Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 750 / Brown JB (1955) A chemical method for the determination of estriol, estrone and estradiol in human urine. Biochem. J. 60, 185 / Buster JE, Sakhini J, Killam A and Scragg WH (1976) Late pregnancy rise in estriol concentration. Am. J. Obstet Gynecol 125, 672).

[0006] Beim Mann entstehen Estrogene überwiegend „peripher“ durch die Aromatisierung von Testosteron oder der adrenalen Androgene in verschiedenen Erfolgsorganen, wie dem ZNS, dem Knochen, dem Fettgewebe oder dem Darm. Diese Organselektive Anpassung erlaubt die physiologischen Estrogeneffekte beim Mann bei sehr niedrigen Estradiolspiegeln im Blut.

[0007] Der Verlust der Estrogene oder ihre gestörte Bildung (Defekt oder Hemmung der Aromatase) ist von Störungen eines breiten Spektrums von Organ- und Stoffwechselfunktionen begleitet (Svanberg L (1982) Effects of estrogen deficiency in women castrated when young. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 106, 11-15). Dieses Spektrum umfasst Störungen oder Verlust der Fortpflanzungsfunktion, Störungen im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel, vor allem aber auch Störungen des Skelettsystems (Christiansen C (1994) Postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. Osteoporosis Int. 4, Suppl. 1, 47-51). In der Jugend, dominieren Abnormitäten des Längenwachstums, im höheren Alter Änderungen der Knochendichte. Der Verlust an Knochenmasse (Osteoporose) ist die am meisten gefürchtete Folge eines Estrogenmangels nach Abschluss des Längenwachstums, weil sie mit einer erhöhten Brüchigkeit des Knochens einhergeht und häufige Ursache von Invalidität im höheren Lebensalter ist (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 older women. N. Engl. J. Med. 339, 733-38).

[0008] Estrogene haben bei der Frau wichtige Kreislauffunktionen. Prämenopausal sind ihre Wirkungen ein wesentlicher Faktor für das geringere Risiko des weiblichen Geschlechts hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Der Verlust der Estrogene führt zu ungünstigen Änderungen der Lipoproteine und der En-

dothelfunktionen hinsichtlich Weitstellung der Gefäße und Verhinderung von Gerinnselbildungen (Parrish HM, Carr CA, Hall DG and King TM (1967) Time interval from castration in premenopausal women to development of excessive coronary atherosclerosis. *Am J. Obstet. Gynecol* 99, 155-162 / Svanberg L (1982) Effects of estrogen deficiency in women castrated when young. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 106, 11-15 / Wittman JCM, Grobbee DE, Kok FJ, Hofmann A und Valkenburg HA (1989) Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Br. Med. J.* 298,642-44).

**[0009]** Auch urogenitale Funktionen sind Estrogen-moduliert. Der Aufbau und die Regeneration von Epithelien und Muskulatur in Urethra und Harnblase wird durch Estrogene positiv beeinflusst (Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Ulmsten U, Westergren-Thorsson G, Barchan K and Malmström A (1996) Changes in paraurethral connective tissue at menopause are counteracted by estrogen. *Maturitas* 24, 197-204).

**[0010]** Die Anwendung von Estrogenen hat einen festen Platz in der gynäkologischen Therapie. Diese umfasst die Verwendung in hormonalen Kontrazeptiva und in diversen Formen der Estrogen-Substitutionstherapie. Hormonale Kontrazeptiva hemmen die Ovulation und damit die ovarielle Sekretion von Estrogenen und Progesteron. Gleichzeitig werden durch sie körpereigenen Sexualhormone im Genitaltrakt und im gesamten Organismus substituiert. Ihre wichtigste Funktion im Uterus ist hierbei die Stabilisierung der Uterusschleimhaut, um eine gute Zykluskontrolle zu erreichen.

**[0011]** In der therapeutischen Anwendung können Estrogene oral und parenteral zugeführt werden. Für die orale Therapie werden natürliche Estrogene, wie Estradiol oder dessen Derivate, z. B. Estradiolvalerat angewandt. Eine grosse Rolle in der oralen Estrogentherapie spielen Estrogengemische, die aus dem Harn schwangerer Stuten gewonnen werden, die sogenannten konjugierten Estrogene. Diese repräsentieren Sulfate, u.a. von Estron und von Estrogenen, die für das Pferd typisch sind (Equilin und Equilenin). Sie werden nach Aufnahme in den Organismus hydrolytisch gespalten, hierbei werden die therapeutisch relevanten „Mutterestrogene“ freigesetzt. Diese Estrogene dominieren alle Formen der klimakterischen Substitutionstherapie. Allerdings spielen sie trotz gewisser oraler Bioverfügbarkeit für hormonale Kontrazeption keine Rolle. Der wesentliche Grund dafür ist eine mangelhafte Kontrolle uteriner Blutungen durch dem Stand der Technik entsprechende natürliche Estrogene und ihrer Derivate (Ester).

**[0012]** Die hormonale Kontrazeption wird ganz von Ethinylestradiol dominiert. Der Grund für die schlechte Zykluskontrolle durch Estradiol versus Ethinylestradiol ist die Verstoffwechslung des Estradiols im Endometrium unter der gleichzeitigen Anwendung eines Gestagens. Durch Progesteron und Gestagene wird im menschlichen Endometrium das Enzym 17 $\beta$ -Hydroxy-Steroiddehydrogenase (17 $\beta$ HSD) induziert (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). Dieses wandelt Estradiol in das viel schwächere Estrogen Estron um. Bei Ethinylestradiol ist ein entsprechender Oxydationsschritt nicht möglich. Dies gilt auch für die erfindungsgemäßen Substanzen. Estriol und Estetrol werden von der 17 $\beta$ HSD im Endometrium nicht verstoffwechselt.

**[0013]** Ein wesentliches Merkmal der konventionellen Estrogentherapie ist die Notwendigkeit sehr viel höherer Dosen als eine parenterale Anwendung erfordern würde. Dies ist der Grund dafür, dass eine orale Estrogenbehandlung oder Therapie andere Stoffwechseleffekte hat als eine äquivalente parenterale, selbst wenn natürliche Estrogene zur Anwendung gelangen (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). Besonders starke hepatische Estrogenität besitzt allerdings das Ethinylestradiol, da es in der Leber nur verzögert inaktiviert wird (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). Estrogensensitive hepatische Funktionen betreffen das Renin-Angiotensinogen-Aldosteron-System und damit die Blutdruckregulation (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 sys-

tem and blood pressure. Steroids 61, 166-71 ). Für die Muskulatur und das Skelettsystem ist eine Senkung der hepatischen IGF-I Synthese ungünstig (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). Es existiert eine Fülle weiterer hepatischer Funktionen, die ebenfalls durch Estrogene ausgelenkt werden.

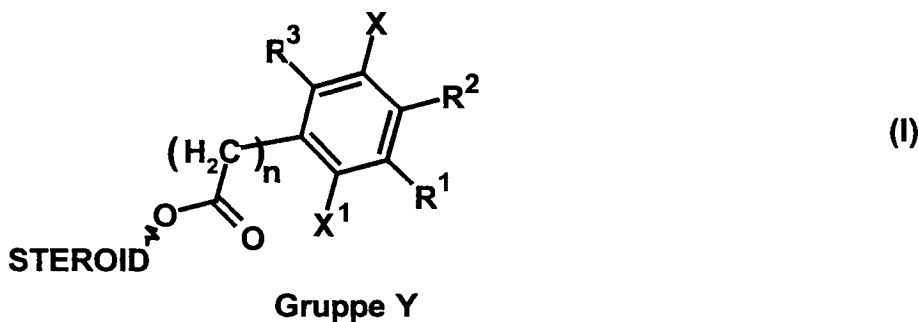
**[0014]** Bei Estradiol werden oft 40-fach höhere Dosen für eine orale Therapie eingesetzt als bei einer therapeutisch äquivalenten transdermalen Therapie. Die für die orale Therapie erforderliche hohe Dosis hat entsprechend den Nachteil von starken Estrogeneffekten in der Leber, in die die gesamte applizierte Menge nach der Resorption mit dem Pfortaderblut zunächst gelangt und wo der größte Teil der Substanzmenge verstoffwechselt wird (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).

**[0015]** Aus der DE 27 887.6 A1 sind steroidal wirksame Verbindungen bekannt, die über eine Gruppe  $-SO_2NR^1R^2$  an Erythrozyten gebunden werden und sich dort anreichern. Das Konzentrationsverhältnis der Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt 10-1000, bevorzugterweise 30-1000, so dass man von einer Depotbildung in den Erythrozyten sprechen kann. Durch die starke Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten wird die Metabolisierung während der Leberpassage vermieden. Nachteilhafterweise sind trotz einer verringerten Metabolisierung mit den angegebenen Dosierungen keine therapie-relevanten Wirkstoffspiegel gegeben.

#### Aufgabenstellung

**[0016]** Es ist Aufgabe der Erfindung neue steroidale Verbindungen mit estrogener Wirkung bereitzustellen, die oral verfügbar sind und im Vergleich zum Stand der Technik auch bei niedriger Dosierung einen therapie-relevanten Wirkstoffspiegel gewährleisten.

**[0017]** Diese Aufgabe wird durch Estriol- und Estetrol-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gelöst, in denen die Gruppe Y an das freizusetzende Steroid gebunden ist



worin n eine Zahl 0 – 4,

$R^1$  ein Rest  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$ ,

wobei  $R^2$ ,  $R^3$  und X,  $X^1$  für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrigruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_pF_{2p+1}$ -Gruppe mit  $p = 1-3$ , eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ ,  $OC(O)NH-R^{21}$  oder  $OR^{22}$  steht,

wobei  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylidenarylggruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkyliden- $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyliden- $C_{1-4}$ -Alkylgruppe sind, oder

$R^2$  ein Rest  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^3$  und X,  $X^1$  für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrigruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_pF_{2p+1}$ -Gruppe mit  $p = 1-3$ , eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ ,  $OC(O)NH-R^{21}$  oder  $OR^{22}$  steht,

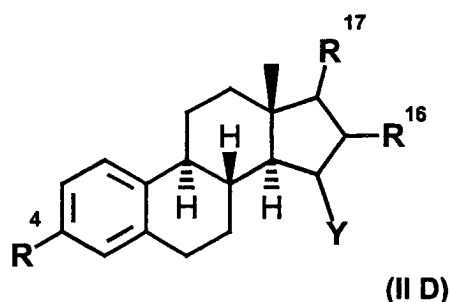
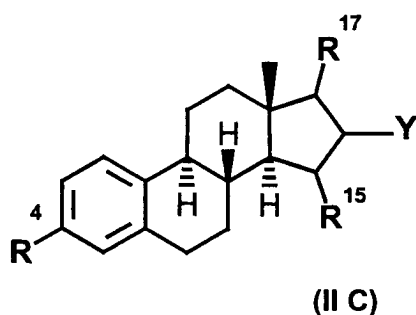
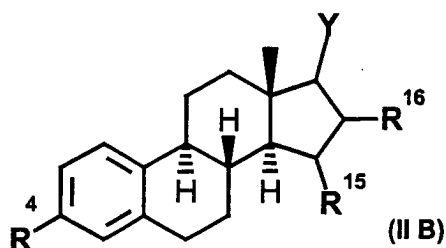
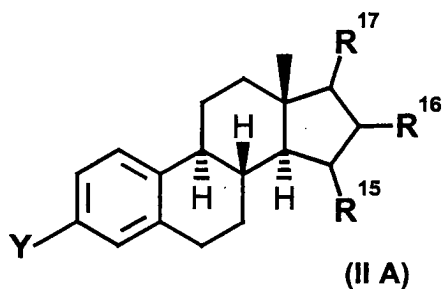
wobei  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylidenarylggruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkyliden- $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyliden- $C_{1-4}$ -Alkylgruppe sind, oder

$R^3$  ein Rest  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und X,  $X^1$  für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrigruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_pF_{2p+1}$ -Gruppe mit  $p = 1-3$ , eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ ,  $OC(O)NH-R^{21}$

oder OR<sup>22</sup> steht,

wobei R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkylidenarylylgruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyliden-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyliden-C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe sind, und STERIOD für ein steroidales ABCD-Ringsystem der allgemeinen Teilformeln II A bis 11 D steht



wobei

R<sup>4</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> eine Hydroxygruppe, eine Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)silyloxygruppe, eine Gruppe OC(O)-R<sup>20</sup>; eine C<sub>2-5</sub>-Heterocycloalkyloxy-Gruppe oder eine Gruppe Y und

R<sup>15</sup> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)silyloxygruppe, eine Gruppe OC(O)-R<sup>20</sup>, eine C<sub>2-5</sub>-Heterocycloalkyloxy-Gruppe oder eine Gruppe Y darstellen können, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

**[0018]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen estrogene Aktivität.

**[0019]** Unter „C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen verstanden, der zum Beispiel durch Halogenatome, eine Hydroxygruppe, eine Nitrilgruppe substituiert sein kann. Als Beispiele seien eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl- oder n-Pentylgruppe genannt.

**[0020]** Die vorstehend genannte „C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe“ bedeutet erfindungsgemäß eine mono- oder bicyclische Gruppe, die zum Beispiel durch Halogenatome, eine Hydroxygruppe, eine Nitrilgruppe substituiert sein kann, wie beispielsweise eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl oder eine Hydroxycyclohexylgruppe.

**[0021]** Unter dem Begriff „Arylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein substituierter oder unsubstituierter Arylrest mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen, beispielsweise eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, wie eine Halogenphenylgruppe oder eine Nitrophenylgruppe, oder eine Naphtylgruppe verstanden.

**[0022]** Unter dem Begriff „C<sub>1-5</sub>-Alkylidenarylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein mit einem Arylrest substituierter Alkylrest, die zusammen 7 bis 15 Kohlenstoffatomen aufweisen, verstanden, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Benzylgruppe oder eine Halogenbenzylgruppe.

**[0023]** Unter dem Begriff „C<sub>1-4</sub>-Alkyliden-C<sub>3-8</sub>-cycloalkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein mit einem C<sub>3-8</sub>-cycloalkylrest substituierter Alkylrest, die zusammen 7 bis 15 Kohlenstoffatomen aufweisen, verstanden, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele

sind eine Cyclopentylethyl-, Cyclohexylmethyl- oder Cyclohexylethylgruppe.

**[0024]** Unter dem Begriff „C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylen-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein mit einem C<sub>1-4</sub>-Alkylrest substituierter C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylenrest, die zusammen 7 bis 15 Kohlenstoffatomen aufweisen, verstanden, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Propylcyclohexyl- oder Butylcyclohexylgruppe.

**[0025]** Unter dem Begriff „C<sub>p</sub>F<sub>2p+1</sub>-Gruppe“ wird gemäß vorliegender Erfindung ein perfluorierter Alkylrest verstanden, wie beispielsweise ein Trifluormethyl- und Pentafluorethylrest.

**[0026]** Unter dem Begriff Tri(C<sub>1-6</sub>-alkyl)silyloxygruppe wird beispielsweise eine Trimethylsilyloxy-, eine Triisopropylsilyloxy-, eine Hexyldimethylsilyloxy- oder eine tert.-Butyldimethylsilyloxygruppe verstanden.

**[0027]** Unter dem Begriff „C<sub>2-5</sub>-Heterocycloalkyloxy-Gruppe“ wird im Rahmen der Erfindung eine C<sub>2-5</sub>-Heterocycloalkyloxy-Gruppe mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom verstanden, wobei die Bindung der C<sub>1-5</sub>-Heterocycloalkyloxy-Gruppe über das Sauerstoffatom in 2, 3 oder 4 Position erfolgt. Ein Beispiel dafür ist die Perhydropranoxy-Gruppe.

**[0028]** Unter dem Begriff „Halogenatom“ wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome verstanden, bevorzugt sind ein Fluor-, Chlor-, Bromatom.

**[0029]** Die Zahl "n" ist vorzugsweise 0, 1 und 2 und besonders bevorzugt 0.

**[0030]** STERIOD steht vorzugsweise für ein steroidales ABCD-Ringsystem der allgemeinen Teilformeln II B und II C.

**[0031]** Es ist bevorzugt, dass R<sup>1</sup> einen Rest -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> darstellt, wobei der Rest -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> besonders bevorzugt ist. Genannte Reste befinden sich damit in der m-Position der Gruppe Y in Relation zur Estergruppe, über die die Gruppe Y an das Steroid gebunden ist.

**[0032]** R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise eine Gruppe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup> und X vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe sind, oder

**[0033]** R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise eine Gruppe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, X<sup>1</sup> und X vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe sind, oder.

**[0034]** R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise eine Gruppe -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> und X vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom, ein Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe sind.

**[0035]** R<sup>4</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> sind vorzugsweise jeweils R<sup>4</sup> und unabhängig voneinander eine Hydroxy-, Trimethylsilyloxy-, tert.-Butyldimethylsilyloxy-, Benzoat-, Acetat-, Propionat-, Valerat-, Butcyclat- oder Cyclopentylpropionatgruppe, wobei die Hydroxygruppe besonders bevorzugt ist.

**[0036]** R<sup>15</sup> ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

**[0037]** Die Reste R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> können sowohl in α- als auch in β-Position angeordnet sein.

**[0038]** Besonders bevorzugte Verbindungen bzw. Estriol- bzw. Estetrol-Prodrugs sind nachfolgend aufgeführt:

- 1) 3,16α-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 3'-sulfamoylbenzoat (7),
- 2) 3,16α-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 4'-sulfamoylbenzoat (1),
- 3) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-16α-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 4) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-16α-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 5) 3,17β-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl 3'-sulfamoylbenzoat (10),
- 6) 3,17β-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl 4'-sulfamoylbenzoat (4),
- 7) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-17β-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 8) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-17β-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16α-yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 9) 3,16α-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 10) 16α,17β-Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3-yl 4'-sulfamoylbenzoat (13),
- 11) 3,15α,16α-Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 3'-sulfamoylbenzoat,

- 12) 3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 13) 3,15 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 14) 3,15 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 15) 3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-15 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 16) 3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-15 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 17) 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3yl 3'-sulfamoylbenzoat und
- 18) 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3yl 4'-sulfamoylbenzoat.

**[0039]** Für die Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen als anorganische Säuren unter anderem Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, sowie als organische Säuren unter anderem Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Weinsäure; Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure und Methansulfonsäure in Betracht.

**[0040]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen estrogenen Aktivität bei oraler Applikation, wobei hepatische Effekte, anders als bei konventionellen Estrogenen, weitestgehend vermieden werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen binden nicht selbst an den Estrogenrezeptor, vielmehr wird aus diesen durch Esterspaltung das therapeutisch relevante Steroid freigesetzt.

In-Vivo-Versuche:

Versuch I

**[0041]** Überraschend und unerwartet wurde in in vivo-Experimenten in Ratten bei oraler Applikation für die m-substituierte Verbindung 7 eine höhere estrogenen Aktivität und orale Bioverfügbarkeit erreicht werden als für die m-substituierte Verbindung 10 oder die p-substituierte Verbindung 1.

**[0042]** Tabelle 1 illustriert die estrogenen Aktivität bei oraler Applikation und Lebertoxizität (hepatische Effekte) anhand von Daten von ausgewählten Verbindungen in in vivo Tests mit Ratten.

Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

**[0043]** Adulte Wistar Ratten werden ovariektomiert und nach 14-tägiger Wartezeit in den Versuch genommen. Die Tiere werden dann über drei Tage behandelt (Tag 1-3) und dann (Tag 4) getötet. Danach werden die Organengewichte ermittelt und Estrogenmodulierte Faktoren hepatischer Sekretion im Serum bestimmt, das sind bei der Ratte der Anstieg von Angiotensinogen und der Abfall von Gesamt- und HDL-Cholesterin.

**[0044]** Nimmt man den Anstieg der Uterusgewichte als Indikator systemischer Estrogenwirkung, so fällt auf, dass mit Estriol auch bei sehr hohen Dosierungen eine Verdoppelung der Uterusgewichte nicht zu erreichen war. Mit den erfindungsgemäßen Substanzen in Tabelle 1, reicht ein Bruchteil der für Estriol geprüften Dosis aus ein entsprechendes Uteruswachstum zu induzieren. Anders als im Uterus treten unter der Behandlung mit nicht derivatisiertem Estriol Estrogeneffekte in der Leber sehr deutlich in Erscheinung. Absolut ist die hepatische Estrogenität bei den erfindungsgemäßen Substanzen im Vergleich zu Estriol überwiegend nicht reduziert, wohl aber in Relation zu der viel niedrigeren Dosis mit der therapeutisch relevante Effekte im Uterus erzielbar sind.

Tabelle 1: Vergleich estrogener Aktivität und hepatischer Effekte bei der ovariectomierten (OVX) Ratte

<b>Verbindung</b>	<b>Uterus- gewicht UVD (µg/T/T)</b>	<b>Angiotensin 1  ED50↑ (µg/T/T) rel.hep.Akt</b>	<b>Total cholesterol  ED50↓ (µg/T/T) rel.hep.Akt</b>	<b>HDL- cholesterol  ED50↓ (µg/T/T) rel.hep.Akt</b>
Estriol	> 1000	7.6 <b>&lt; 0.008</b>	79 <b>&lt; 0.08</b>	110.7 <b>&lt; 0.1</b>
1	162.6	17.4 <b>0.12</b>	39.9 <b>0.25</b>	45.9 <b>0.28</b>
7	137.5	8.9 <b>0.06</b>	4.8 <b>0.03</b>	6.0 <b>0.04</b>
10	378.2	5.7 <b>0.015</b>	10.7 <b>0.028</b>	18.6 <b>0.49</b>

UVD = Uterusverdopplungsdosis vs OVX; ED 50 ↑, ↓ = Dosis, die einen Anstieg, Senkung um 50 % vs OVX Kontrolle verursacht;  
rel. hep. Akt. = relative hepatische Aktivität vs uterotrope Aktivität

[0045] Die im Vergleich zu Estradiol stärkere Wirkung von Estriol in der Leber bei der Ratte reflektiert eine erschwerte Oxydation der 17β-OH-Funktion dieses Estrogens durch die Gegenwart der 16α-OH- Gruppe und Inaktivierung bei der Ratte. Eine unverminderte Estrogenwirkung im Uterus im Vergleich zu anderen natürlichen Estrogenen (Estradiol), kommt besonders dann zum Tragen, wenn durch Gestagene die 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase im Uterus erhöht ist und Estradiol in der Uterusschleimhaut sehr rasch abgebaut wird.

#### Versuch II

[0046] Überraschend konnte nun festgestellt werden, dass es mit Estriol und den entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen möglich ist, die Abschwächung von Estrogenwirkungen im Uterus durch ein Gestagen zu vermeiden.

#### Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

[0047] Adulte Meerschweinchen wurden ovariectomiert und 2 Wochen nach dieser Operation über 7 Tage mit Estradiol oder Estriol über einen großen Dosisbereich behandelt. Die gewählten Dosierungen der Estrogene wurde a) allein und b) in Kombination mit einer voll gestagen wirksamen Dosis von 3,0 mg Progesteron pro Tier pro Tag durch subcutane Injektion in öliger Lösung verabreicht. Die Effekte dieser Behandlung auf die Genitalorgane wurde am 8. Versuchstag erhoben.

[0048] In [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) sind unterschiedliche Interaktion von Estradiol und Estriol mit Progesteron in der Vagina und im Uterus ovariectomierter Meerschweinchen dargestellt, Behandlung Tag 1-7, Autopsie Tag 8.

[0049] Dabei schwächt Progesteron die uterotropen Wirkungen von Estradiol ab, während die entsprechenden Wirkungen von Estriol verstärkt werden.

[0050] Es wurden gegensätzliche Interaktionen im Fall von Estradiol und Estriol erhoben. Dies ist auch deshalb überraschend, weil Estriol allgemeinen als wesentlich schwächeres Estrogen angesehen wird. Progesteron schwächt die uterotropen Wirkungen von Estradiol ab, während die entsprechenden Wirkungen von Estriol bei allen geprüften Dosierungen des Estriols deutlich verstärkt werden. Die beobachtete Interaktion ist spezi-

fisch für den Uterus. Der Anstieg der Gewichte der Vagina durch Estriol wird durch Progesteron nicht oder nicht im gleichen Ausmaß verstärkt, es dominieren inhibitorische Effekte von Progesteron.

**[0051]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind aus diesem Grunde dem Estradiol hinsichtlich Vermeidung von Durchbruch- und Zwischenblutungen unter der simultanen Behandlung mit einem Gestagen überlegen. Da beim Menschen Estriol in der Leber durch Konjugation (Glukuronidierung, Sulfatierung) sehr rasch inaktiviert wird, treten beim Menschen – anders als bei der Ratte – auch unter sehr hohen orale Dosen von Estriol keine Auslenkungen Estrogen-modulierter Leberfunktionen auf. Entsprechend können erfindungsgemäße Substanzen beim Menschen, anders als Estradiol und Ethinylestradiol in voll uterotrop wirkenden Dosen eingesetzt werden, ohne unerwünschte Effekte in der Leber in Kauf nehmen zu müssen.

In-Vitro-Versuche:

#### Versuch I

**[0052]** Überraschend waren auch Untersuchungen hinsichtlich der Bindungen der m-substituierten Verbindungen 7 und 10 an Erythrozyten. Für die m-substituierten Verbindungen wurden nur sehr schwache Bindungen nachgewiesen.

**[0053]** Unerwartet war dabei aber, dass die m-substituierten Verbindungen trotz geringerer Bindungsstärke an Erythrocyten unterschiedliche orale Verfügbarkeit und Estrogenität aufweisen. Die Daten in Tabelle 2 soll die Bindung an Erythrocyten ausgewählter Verbindungen gemäß Formel I illustrieren.

Tabelle 2: Bindung ausgewählter Verbindungen an Erythrocyten

Verbindung	RBA zu Erythrocyten
<b>Estradiol-3-sulfamat</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>0.5</b>
<b>4</b>	<b>2.6</b>
<b>10</b>	<b>0.4</b>

Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

**[0054]** Die  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ - Gruppe der erfindungsgemäßen Substanzen kann durch Bindung an Carboanhydrasen zu einer Anreicherung in Erythrozyten führen. Die Verdrängung von Estradiol-3-sulfamat aus der Erythrozytenbindung durch Testsubstanzen wird gemessen.

**[0055]** Versuchsansatz: Humanblut wird mit einem Gemisch aus  $^{14}\text{C}$ -markiertem und unmarkiertem Estradiolsulfamat versetzt. Am gewählten Arbeitspunkt sind die Erythrozyten gesättigt und die Verteilung in Plasma/Erythrozyten beträgt 40:60. Eine zweite Blutprobe wird mit einem Gemisch aus  $^{14}\text{C}$ -markiertem Estradiolsulfamat und unmarkierter Testsubstanz versetzt. Die relative Bindungsaffinität errechnet sich aus dem Anteil an  $^{14}\text{C}$ -markiertem Estradiolsulfamat im Plasma: hoher Anteil = starke Verdrängung von  $^{14}\text{C}$ - Estradiolsulfamat aus den Erythrozyten durch die Testsubstanz = hohe Bindungsaffinität.

#### Versuch II

**[0056]** Überraschend konnte dennoch in allen Fällen eine Bindung an die sich in den Erythrocyten befindenden Carboanhydrase (CA I) gezeigt werden (Tabelle 3). Es ist daher zu erwarten, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen auch als Carboanhydrasehemmer therapeutisch relevante Effekte besitzen. Von Bedeutung für die Eigenschaften als Estrogen ist jedoch die durch die hohe Affinität zu Carboanhydrasen induzierte Bindung an Erythrozyten. Diese Bindung ist wesentlich für eine reduzierte Extraktion der oral applizierten Substanz bei der ersten Leberpassage. Hohe oder geringere Affinität zu den erythrocytären Carboanhydrasen, raschere oder verzögerte Freisetzung aus diesem Depot und nachfolgende Hydrolyse bestimmen die therapeutische Einsetzbarkeit der erfindungsgemäßen Substanzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eröffnen dadurch die Möglichkeit bei gleicher absoluter Substanzverabreichung höhere kurz dauernde bzw. gleichmäßigere niedrige und länger dauernde Hormonspiegel zu erreichen. Dadurch können Wirkstärke und Wirkdauer variiert werden. Hierdurch wird eine auf den individuellen Organismus abgestimmte Therapie ermöglicht.

Tabelle 3: IC<sub>50</sub> Hemmwerte humaner Carboanhydrase I

Inhibitor	CAI IC50 (nM)
<b>Estradiol-3-sulfamat</b>	<b>157 ±10.6</b>
<b>10</b>	<b>450</b>
<b>7</b>	<b>600</b>
<b>1</b>	<b>200</b>
<b>Acetazolamid (bekannter CA-Hemmer)</b>	<b>1200 1900<sup>1)</sup></b>

<sup>1</sup>Literatur: C. Landolfi, M. Marchetti, G. Ciocci, and C. Milanese, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 38, 169-172 (1997).

Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

[0057] Carboanhydrasen katalysieren die CO<sub>2</sub>-Hydratation.

[0058] Versuchsansatz: Durch einen Puffer, der mit Carboanhydrase I versetzt wurde, wird ein konstanter CO<sub>2</sub>-Strom geleitet. Meßparameter ist die Zeit, die benötigt wird, um den pH-Wert in definierten Grenzen zu senken. Dieser Parameter reflektiert die Bildung von H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> im Medium. IC<sub>50</sub>-Hemmwerte werden ermittelt, indem zum Versuchsansatz Testsubstanzen pipettiert werden. In den untersuchten Konzentrationsbereichen verursachen die Testsubstanzen keine bis vollständige Hemmung der genannten Enzyme.

[0059] Diese Testergebnisse eröffnen den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vielfältige Möglichkeiten für die Fertilitätskontrolle und der Hormonersatztherapie (HRT) bei der Frau oder die Behandlung hormonell bedingter Erkrankungen bei Mann und Frau oder auch zur Behandlung von Carcinomen wie z. B. des Prostatacarcinoms.

[0060] Die erfindungsgemäßen Substanzen sind geeignet, die Zykluskontrolle mit natürlichen Hormonen zu erreichen und gleichzeitig die gefürchteten hepatischen Estrogenwirkungen, wie sie typischerweise und besonders stark unter Ethinylestradiol und anderen nicht natürlichen Estrogenen auftreten, zu vermeiden.

[0061] Die Vermeidung von entsprechenden first pass-Interaktionen ist ein weiteres Anliegen der erfindungsgemäßen Substanzen. Diese können die Leber zu einem größeren Anteil und zudem inaktiven Form passieren. Sie können für das Erreichen einer gewünschten systemischen Estrogenwirkung viel niedriger dosiert werden als ihre „Mutterestrogene“ und haben entsprechend geringere unerwünschte Effekte in der Leber.

[0062] Die erfindungsgemäßen Substanzen werden vorzugsweise zur oralen Therapie eingesetzt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben gegenüber ihren Mutterestrogenen eine deutlich erhöhte orale Bioverfügbarkeit, eine gesteigerte systemische, aber reduzierte hepatische Estrogenität.

[0063] Durch diese Dissoziation von erwünschten und unerwünschten hormonalen Effekten werden gleichzeitig therapeutisch wirksamere und im Vergleich zum Stand der Technik besser verträgliche Arzneimittel ermöglicht.

[0064] Bei oraler Therapie mit natürlichen Estrogenen (Estradiol, Estradiolvalarat, Estronsulfat, konjugierte Estrogene), aber auch bei der mit Estradiolsulfamat dominieren im Blut hohe Spiegel des Estrons. Dies ist eine wichtige Abweichung von den Verhältnissen im Zyklus, wo die Konzentrationen von Estradiol im Blut höher sind als die von Estron. Dies ist deshalb nachteilig, weil Estron ein viel schwächer wirksames Estrogen als Estradiol ist.

[0065] Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zum Stand der Technik ist daher die erfindungsgemäße Freisetzung des nicht oxydierten jeweiligen Mutterestrogens, vorzugsweise die von Estriol und Estetrol. Dies trägt zur erwünscht hohen systemischen Estrogenität der erfindungsgemäßen

Substanzen bei. Zusätzlich erweist sich eine fehlende Verstoffwechslung dieser Estrogene im Uterus, im Sinne einer Organ-selektiv verstärkten Estrogenität von Vorteil.

**[0066]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen estrogene Aktivität bei parenteraler und oraler Applikation wobei hepatische Effekte im Vergleich zu äquipotenten Dosierungen von Estriol bzgl. Wirkung auf den Uterus reduziert sind. Die Oxidation in Position 17 zu schwachen Estron-Derivaten wird vermieden. Hierdurch werden einige erwünschte Estrogenwirkungen in solchen Erfolgsorganen für Estrogene im Vergleich zu Estradiol absolut oder relativ verstärkt, in denen die enzymatische Ausstattung auf eine Inaktivierung von Estradiol gerichtet ist. Dies gilt für Estrogeneffekte im menschlichen Uterus, besonders dann, wenn unter einer Progesteron- bzw. Gestagendominanz Estrogeneffekte stark abgeschwächt sind.

**[0067]** Es kann gezeigt werden, dass Estriol auch unter diesen Bedingungen Estrogeneffekte im Uterus auslösen kann. Die erfindungsgemäßen Substanzen sind daher besonders geeignet, in Verbindung mit Gestagenen zur Kontrolle des uterinen Blutungsverhaltens eingesetzt zu werden, z. B. in sogenannten „kombinierten oralen Kontrazeptiva“ oder Gestagen-haltigen HRT-Produkten.

**[0068]** Gegenstand sind Arzneimittel zur ERT (Estrogen Replacement Therapy), die erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in sehr niedriger Dosierung, wie z. B. in einer Dosis von 0.05 bis 1 mg/Tag p.o., enthalten, die unerwünschte Effekte auf den Uterus (Proliferation) und die Leber (Gerinnungsfaktoren oder Angiotensinogen) nicht entfalten.

**[0069]** Gegenstand sind auch Arzneimittel zur ERT, die erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salz in sehr niedriger Dosierung, wie z. B. in einer Dosis von 0.05 bis 3 mg/Tag p.o., in Kombination mit einem Gestagen enthalten. Das Gestagen kann Progesteron, Norethisteron, Dienogest, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Drospirenon, Medroxyprogesteronazetat, Levonorgestrel, Gestoden oder ein anderes für HRT geeignetes Gestagen sein. Dies kann in den üblichen Regimen und Dosierungen zur Anwendung gelangen, z. B. „continuous combined“ oder in Varianten intermittierender und die sequentieller Applikationsweise.

**[0070]** Gegenstand sind auch Arzneimittel zur Kontrazeption, die erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salz in sehr niedriger Dosierung, wie z.B. in einer Dosis von 0.05 bis 3 mg/Tag p.o., in Kombination mit einem Gestagen in den für orale Kontrazeptiva üblichen Regimen.

**[0071]** Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel können vorzugsweise zur oralen, aber auch zur rektalen, vaginalen, subcutanen, percutanen, intravenösen, transdermalen oder intramuskulären Applikation angewendet werden. Sie enthalten neben üblichen Hilfs-, Träger- und/oder Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Salz.

**[0072]** Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder auch Depotformen.

**[0073]** Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien und Mittel zur vaginalen Anwendung genannt.

**[0074]** Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

**[0075]** Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

**[0076]** Lösungen oder Suspensionen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

**[0077]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen) der allgemeinen Formel I mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

**[0078]** Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

**[0079]** Die erfindungsgemäßen Estriol- und Estetrol-Prodrugs lassen sich gemäß nachfolgender Beispiele synthetisieren, wobei diese der näheren Erläuterung dienen, ohne die Erfindung einzuschränken.

#### Ausführungsbeispiel

#### Allgemeine Synthesevorschriften

**[0080]** Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel IIA-D kann man sich bekannter Steroidgrundkörper bedienen. Folgende Steroidgrundkörper können beispielsweise eingesetzt werden: Estron, Estriol und Estetrol. Die funktionellen Gruppen können gegebenenfalls nach dem Fachmann bekannten Methoden geschützt bzw. in entsprechende Funktionalitäten umgewandelt werden. So können Ketogruppen nach dem Fachmann bekannten Methoden in Hydroxyverbindungen reduziert, in Enon- und Enolverbindungen umgewandelt werden. Doppelbindungen können nach dem Fachmann bekannten Methoden in Dihydroxyverbindungen umgewandelt werden.

#### Variante 1

#### Umsetzung mit Sulfamoylphenylcarbonsäuren

**[0081]** Ein Estrogen wird in einer Base, wie z.B. Pyridin, gelöst. Zu der Lösung werden entsprechende Mengen einer Sulfamoylphenylcarbonsäure gegeben, anschließend werden eine Säure, wie z.B. p-Toluolsulfonsäure und zum Schluss ein Carbodiimid, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCL angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Essigester extrahiert, die organische Phase gewaschen und mit einem Trockenmittel, wie z.B. MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Estrogensulfamoylbenzoate.

#### Variante 2

#### Umsetzung mit Sulfamoylphenylcarbonsäurechloriden

**[0082]** Ein Estrogen wird in einer Base, wie z.B. Pyridin, gelöst. Zu der Lösung wird die entsprechende Menge eines Sulfamoylphenylcarbonsäurechlorides gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCL angesäuert. Es wird mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Essigester extrahiert, die organische Phase gewaschen und mit einem Trockenmittel, wie z.B. MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Estrogensulfamoylbenzoate.

#### Variante 3

#### Umsetzung mit Chlorsulfonylphenylcarbonsäurechloriden

**[0083]** Ein Estrogen wird in einer Base, wie z.B. Pyridin und einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform gelöst und gekühlt. Zu der Lösung wird die entsprechende Menge eines Chlorsulfonylphenylcarbonsäurechlorides gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in konzentrierte Ammoniaklösung eingerührt. Die Mischung wird eingeeengt und mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCL angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit

Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Estrogensulfamoylbenzoate.

#### Variante 4

##### Umsetzung mit 2-Sulfophenylcarbonsäure-cyclo-anhydrid

**[0084]** Ein Estrogen wird in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 2-Sulfophenylcarbonsäure-cyclo-anhydrid wird unter Schutzgas bei erhöhten Temperaturen gerührt. Anschließend wird abgekühlt und mit einer konzentrierten Ammoniaklösung wie z.B. methanolische Ammoniaklösung versetzt. Die Lösungsmittel werden abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2'-Sulfophenylcarbonsäureester-Ammoniumsalze entsprechender Estrogene, die in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B.  $\text{CHCl}_3$  unter Schutzgas gelöst werden. Portionsweise wird eine entsprechende Menge eines Chlorierungsmittels, wie z.B.  $\text{PCl}_5$  oder  $\text{SOCl}_2$  zugegeben. Die Reaktionsmischung wird ggf. bei höheren Temperaturen gerührt und anschließend kurz in konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung gegeben. Die Mischung wird eingeeengt, die ausgefallene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2'-Sulfamoylphenylcarbonsäureester entsprechender Estrogene.

#### Variante 5

##### Umsetzung zu Sulfamiden ( $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}$ -)

**[0085]** Die Umsetzung zu den erfindungsgemäßen Sulfamiden erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden zu deren Herstellung ausgehend von entsprechenden Aminen mittels Sulfamid, Sulfamoylchlorid oder Aminosulfonylisocyanat (P.O. Burke et al., J. Chem. Soc. Perk. Trans 2, 1984, 1851; M. Preiss et al. Chem. Ber., 1978, 1915; C.-H. Lee et al., J. Org. Chem, 1990, 6104.).

**[0086]** Beispielsweise wird ein entsprechendes Aminobenzoat in einem organischen Lösungsmittel wie z.B. Toluol in Gegenwart einer Base wie z.B.  $\text{NEt}_3$  mit Sulfamoylchlorid bei Temperaturen von 20-60 °C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und getrocknet. Die Substanz wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält entsprechende Estrogensulfamoylaminobenzoate.

#### Synthesebeispiele

##### Beispiel 1

##### 3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1)

##### Stufe 1

**[0087]** 450 mg 3,16 $\alpha$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -ol werden in 7 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g p-Sulfamoylbenzoesäure, 120 mg p-Toluolsulfonsäure und 1.0 g Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 ml Wasser und 50 ml Essigester zugegeben. Mit 10%iger HCl wird leicht angesäuert (pH = 5). Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Essigester nachgewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt mit 10%iger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3,16 $\alpha$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (2).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.04 (s, 6H, 2SiMe), 0.22 (s, 6H, 2SiMe), 0.87 (s, 9H, tert.- $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 0.93 (s, 3H, H-18), 1.01 (s, 9H, tert.- $\text{C}_4\text{H}_9$ ), 4.51 (m, 1H, H-16), 5.04 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.17 (m, 1H, H-17).

##### Stufe 2

##### 3-Hydroxy-16 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (3)

**[0088]** 450 mg 3,16 $\alpha$ -Di(tert.-Butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat werden in 10 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 300 mg TBAF zugegeben. Nach 1 Stunde werden 40 ml Wasser eingerührt und anschließend die org. LM abdestilliert. Die Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxy-16 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat.

## Stufe 3

3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1)

**[0089]** 600 mg 3-Hydroxy-16 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat werden in 30 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 1.5 ml HCl (32%ig) zugegeben. Nach 2h werden 20 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt und anschließend die org. LM abdestilliert. Die Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.85 (s, 3H, H-18), 4.32 (m, 1H, H-16) 4.92 (d, 1H, H-17), 5.04 (m, 1H, 16-OH), 7.57 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.99 (s, 1H, 3-OH).

## Beispiel 2

3,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (4)

**[0090]** Die Substanz wird analog Beispiel 1 ausgehend von 3,17 $\beta$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -ol über die Zwischenprodukte 3,17 $\beta$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (5) und 3-Hydroxy-17 $\beta$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (6) erhalten.

3,17 $\beta$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (5)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -0.04 (s, 3H, SiMe), 0.09 (s, 3H, SiMe), 0.18 (s, 6H, 2SiMe), 0.86 (s, 9H, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 0.87 (s, 3H, H-18), 0.97 (s, 9H, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 3.94 (d, 1H, H-17), 5.09 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.18 (m, 1H, H-16).

3,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.78 (s, 3H, H-18), 3.81 (d, 1H, H-17) 5.09 (m, 1H, H-16), 5.20 (m, 1H, 17-OH), 7.55 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.00 (s, 1H, 3-OH).

## Beispiel 3

3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (7)

## Stufe 1

3,16 $\alpha$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (8)

**[0091]** 1.5 g 3,16 $\alpha$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -ol wird in 3 ml Pyridin und 3 ml CHCl<sub>3</sub> gelöst. Zur Reaktionsmischung wird bei -20°C unter Rühren 1.5 ml 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid gegeben. Anschließend wird auf RT erwärmt und 15 min gerührt. Die Reaktionslösung wird in 25 ml konz. NH<sub>3</sub>-Lösung gegeben und 15 min gerührt. Anschließend werden die org. LM abdestilliert. Mit 10%iger Salzsäure wird leicht angesäuert (pH = 5). Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und danach getrocknet. Man erhält 3,16 $\alpha$ -Di(tert.-Butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -0.03 (s, 3H, SiMe), 0.02 (s, 3H, SiMe), 0.18 (s, 6H, 2SiMe), 0.84 (s, 9H, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 0.89 (s, 3H, H-18), 0.97 (s, 9H, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 4.48 (m, 1H, H-16), 4.71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.12 (m, 1H, H-17).

## Stufe 2

3-Hydroxy-16 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (9)

**[0092]** 500 mg 3,16 $\alpha$ -Di(tert.-Butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat werden in 10 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 500 mg TBAF zugegeben. Nach 1 Stunde werden 40 ml Wasser eingerührt und anschließend die org. LM abdestilliert. Die Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxy-16 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat.

## Stufe 3

3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (7)

**[0093]** 850 mg 3-Hydroxy-16 $\alpha$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat werden in 35 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 1.5 ml HCl (32%ig) zugegeben. Nach 2h werden 20 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung eingerührt und anschließend die org. LM abdestilliert. Die Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (s, 3H, H-18), 4.32 (m, 1H, H-16) 4.94 (d, 1H, H-17), 5.07 (d, 1H, 16-OH); 7.56 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.00 (s, 1H, 3-OH).

## Beispiel 4

3,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (10)

**[0094]** Die Substanz wird analog Beispiel 3 ausgehend von 3,17 $\beta$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -ol über die Zwischenprodukte 3,17 $\beta$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (11) und 3-Hydroxy-17 $\beta$ -tert.-butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (12) erhalten.

3,17 $\beta$ -Di(tert.-butyldimethylsilyloxy)estra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (11)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): -0.03 (s, 3H, SiMe), 0.09 (s, 3H, SiMe), 0.18 (s, 6H, 2SiMe), 0.86 (s, 9H, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 0.87 (s, 3H, H-18), 0.97 (s, 9H, tert.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 3.95 (d, 1H, H-17), 5.02 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.20 (m, 1H, H-16).

3,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (10)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.79 (s, 3H, H-18), 3.82 (m, 1H, H-17) 5.09 (m, 1H, H-16), 5.20 (d, 1H, 17-OH), 7.55 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.99 (s, 1H, 3-OH).

## Beispiel 5

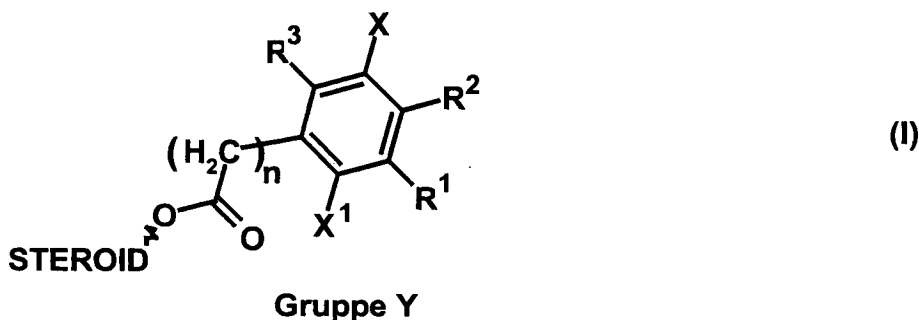
16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3-yl 4'-sulfamoylbenzoat (13)

**[0095]** 0.4 g Estriol werden in 7 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 0.8 g 4-Sulfamoylbenzoesäure und 0.8 g Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 10%iger HCl angesäuert (pH = 2) und 8 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 10%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-3-yl 4'-sulfamoylbenzoat.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 0.69 (s, 3H, H-18), 3.32 (m, 1H, H-17), 3.85 (m, 1H, H-16), 7.62 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

## Patentansprüche

1. Estriol- und Estetrol-Prodrugs der allgemeinen Formel (I)



worin n eine Zahl 0 – 4,

R<sup>1</sup> ein Rest -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und X, X<sup>1</sup> für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>p</sub>F<sub>2p+1</sub>-Gruppe mit p = 1-3, eine Gruppe OC(O)-R<sup>20</sup>, OC(O)NH-R<sup>21</sup>

oder  $OR^{22}$  steht,

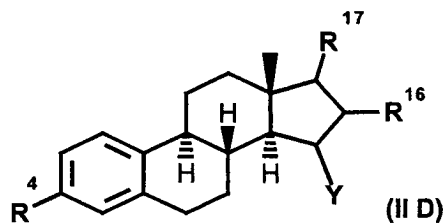
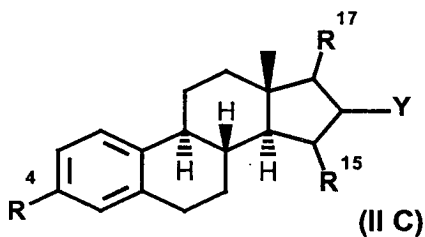
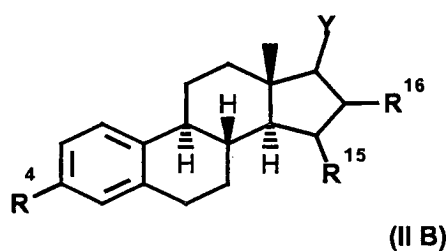
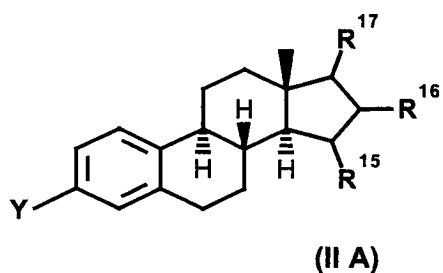
wobei  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylidenarylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkyliden- $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyliden- $C_{1-4}$ -Alkylgruppe sind, oder  $R^2$  ein Rest  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^3$  und  $X$ ,  $X^1$  für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_pF_{2p+1}$ -Gruppe mit  $p = 1-3$ , eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ ,  $OC(O)NH-R^{21}$  oder  $OR^{22}$  steht,

wobei  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylidenarylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkyliden- $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyliden- $C_{1-4}$ -Alkylgruppe sind, oder  $R^3$  ein Rest  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$ ,

wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und  $X$ ,  $X^1$  für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_pF_{2p+1}$ -Gruppe mit  $p = 1-3$ , eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ ,  $OC(O)NH-R^{21}$  oder  $OR^{22}$  steht,

wobei  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $R^{22}$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine  $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylidenarylgruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkyliden- $C_{3-8}$ -Cycloalkylgruppe oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyliden- $C_{1-4}$ -Alkylgruppe sind, und STERIOD für ein steroidales ABCD-Ringsystem der allgemeinen Teilformeln II A bis II D steht



wobei

$R^4$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  eine Hydroxygruppe, eine Tri( $C_1$ - $C_6$ -alkyl)silyloxygruppe, eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ , eine  $C_{2-5}$ -Heterocycloalkyloxy-Gruppe oder eine Gruppe  $Y$  und

$R^{15}$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Tri( $C_1$ - $C_6$ -alkyl)silyloxygruppe, eine Gruppe  $OC(O)-R^{20}$ , eine  $C_{2-5}$ -Heterocycloalkyloxy-Gruppe oder eine Gruppe  $Y$  darstellen können und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $n$  0, 1 oder 2 ist.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  einen Rest  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$  darstellt.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  eine Gruppe  $-SO_2NH_2$  darstellt.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass entweder  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  eine Gruppe  $-SO_2NH_2$  darstellt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , sofern diese nicht  $-SO_2NH_2$  oder  $-NHSO_2NH_2$  darstellen, sowie  $X$  und  $X^1$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoff, Fluor-, Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe stehen.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^4$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  jeweils und unabhängig voneinander eine Hydroxy-, eine Trimethylsilyloxy-, tert.-Butyldimethylsilyloxy-, Benzoat-, Acetat-, Propionat-, Valerat-, Butyryl-, Cyclopentylpropionatgruppe oder eine Gruppe  $Y$  und

R<sup>15</sup> ein Wasserstoffatom darstellen.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales ABCD-Ringsystem der allgemeinen Teilformeln II B und II C steht.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, nämlich

- 1) 3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat(7),
- 2) 3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1),
- 3) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-16 $\alpha$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 4) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-16 $\alpha$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 5) 3,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat (10),
- 6) 3,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat (4),
- 7) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-17 $\beta$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 8) 3-tert.-Butyldimethylsilyloxy-17 $\beta$ -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 9) 3,16 $\alpha$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 10) 16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3-yl 4'-sulfamoylbenzoat (13),
- 11) 3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 12) 3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 13) 3,15 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 14) 3,15 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 15) 3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-15 $\alpha$ -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 16) 3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-15 $\alpha$ -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 17) 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 18) 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Trihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-3yl 4'-sulfamoylbenzoat.

10. Pharmazeutische Zusammensetzungen mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 enthaltend.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine weitere steroidal wirksame Verbindung enthalten ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere steroidal wirksame Verbindung ein Gestagen ist.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Gestagen aus folgender Gruppe ausgewählt ist: Progesteron, Norethisteron, Dienogest, Cyproteronazetat, Chlormadinonazetat, Drospirenon, Medroxyprogesteronazetat, Levonorgestrel, Gestoden.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Estrogen-Replacemant-Therapie bei der Frau.

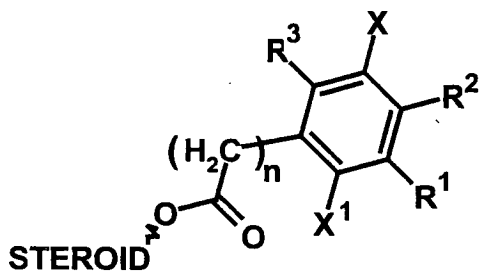
15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln von Fertilitätskontrolle bei der Frau.

16. Verwendungen der Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung hormonell bedingter Erkrankungen bei Mann und Frau.

17. Verwendung gemäß Anspruch 16 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Endometriose, Mammacarcinom, Prostatakarzinom und Hypogonadismus.

18. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.

19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 9



(I),

**Gruppe Y**

durch Umsetzung von Estrogenen mit Sulfamoylphenylcarbonsäure bzw. deren Derivate oder durch Umsetzung entsprechender Verbindungen mit Sulfamid, Sulfamoylchlorid oder Aminosulfonylisocyanat.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

Interaktionen von Estradiol und Estratriol mit Progesteron nach s. c.  
 Applikation über 7 Tage an OVX-Meerschweinchen

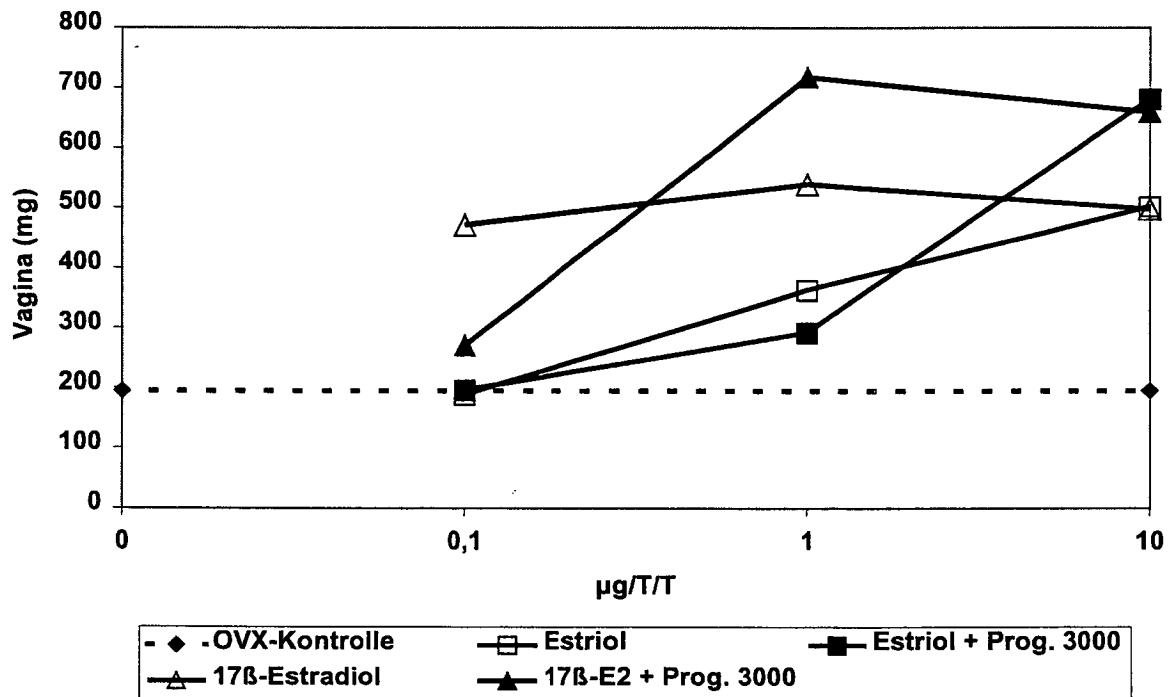


Fig. 2

**Interaktionen von Estradiol und Estriol mit Progesteron nach s.c.  
Applikation über 7 Tage an OVX-Meerschweinchen; ET 03.45**

