

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 12 488 A1**

⑳ Aktenzeichen: 197 12 488.7
㉑ Anmeldetag: 25. 3. 97
㉒ Offenlegungstag: 1. 10. 98

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 07 J 1/00
A 61 K 31/565
A 61 K 49/00
A 61 K 51/04
// A61K 101:02,
121:00, 123:00

㉗1 Anmelder:

Hans-Knöll-Institut für Naturstoff-Forschung e.V.,
07745 Jena, DE; Forschungszentrum Rossendorf
eV, 01309 Dresden, DE

㉗4 Vertreter:

PAss. E. Kelch & Dr. U. Luhmann, 07745 Jena

㉗2 Erfinder:

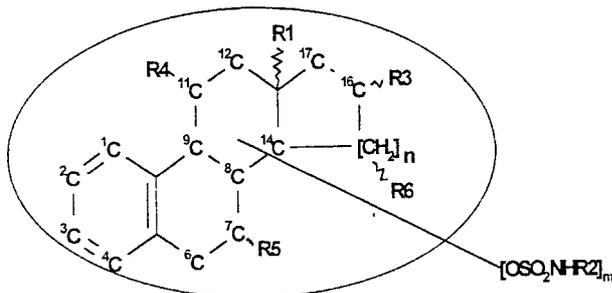
Kasch, Helmut, Dr., 07745 Jena, DE; Schuhmann,
Winfried, Dr., 07745 Jena, DE; Römer, Johannes,
Dr., 01454 Großberkmannsdorf, DE; Steinbach, Jörg,
Dr., 01277 Dresden, DE

㉗6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 195 48 449 A1
DE 195 40 233 A1
DE 44 29 398 A1
DE 44 29 397 A1

⑤4 Steroidsulfamate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Anwendung derselben

⑤7 diolabel, z. B. [¹⁸F] Fluor, anstelle von F, als potentielle
Marker in der Tumordiagnostik erscheinen. Neben ihrem
Einsatz in der medizinischen Diagnostik sind die neuen
Verbindungen geeignete Präparate für die pharmazeuti-
sche Forschung, Industrie und Landwirtschaft.



I

Die Erfindung betrifft neue Estratriene der allgemeinen
Formel I mit mehreren Sulfamoyloxygruppen pro Molekül.
Ihre Herstellung erfolgt durch Umsetzung der Steroidal-
kohole mit Sulfamoyl- bzw. N-Alkylsulfamoylchlorid in Gegen-
wart eines Puffers oder einer Base.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich
durch eine hohe Sulfataseaktivität aus.

Aufgrund synergistischer Effekte der pharmakophoren
Sulfamoyloxygruppierungen wird bei den 3,17-Disulfamoyloxy-
derivaten eine deutliche Überlegenheit im Ver-
gleich zu bisher bekannten steroidal- und nichtsteroidal-
en Verbindungen hinsichtlich Sulfatasehemmung beobachtet.
Die hohe Targetspezifität einiger Mono- und Polysulfamoyloxy-
derivate gegenüber Sulfatase und Estrogen-Transkriptionsas-
says lassen diese Verbindungen, versehen mit einem Ra-

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Steroide vom Gonan- und D-Homo-Gonantyp mit sulfatasehemmender und/oder estrogenen Wirkung für die Anwendung in der pharmazeutischen Forschung und Landwirtschaft.

5 Steroid-3-sulfamate mit einer Sulfamoyloxy-, Alkyl-, Cycloalkyl- oder Dialkylsulfamoyloxygruppe sind seit langem bekannt (DE 33 76 799, 1968, Schwarz, S. Pharmazie 30 (1975) 17-21). Sie werden aufgrund ihrer besseren Bioverfügbarkeit und ihrer geringeren Metabolisierung bei der Leberpassage als Prodrugs für Estrogene in der Substitutionstherapie, in Form von Kombinationspräparaten bei der Kontrazeption und als Substanzen mit Scavenger-Eigenschaften eingesetzt.

10 An Steroiddisulfamaten (DE 23 36 431) kennt man lediglich das 1,3-Dialkylsulfamoyloxy-8 α -estratrien-17-on, das ebenfalls eine estrogenen Wirksamkeit aufweist.

In jüngster Zeit wurde von M.J.Reed et al. [Biochemistry 34 (1995)11508-11514; J.Steroid Biochem.Molec.Biol.57 (1996) 79-88] gefunden, daß von Estradiol- und Estron-3-sulfamaten eine starke Sulfatasehemmwirkung ausgeht. Sulfatasehemmer können zur Bekämpfung von estrogenabhängigen Tumoren eingesetzt werden, indem sie die Freisetzung von Estradiol oder Estron aus endogenen Steroidkonjugaten, den entsprechenden Sulfaten, unterbinden. Es wurde später darauf hingewiesen, daß steroidale Sulfatasehemmer vom Typ des Estradiol- oder Estron-3-sulfamats als Sulfatasehemmer zur Bekämpfung von estrogenabhängigen Tumoren nur bedingt einsetzbar sind. Bei in vivo Experimenten weisen diese Verbindungen eine potenzierte estrogenen Wirkung auf [Elger W. et al. J.Ster.Biochem.Molec.Biol. 55 (1995) 395-03], die bei dieser Indikation unerwünscht ist.

20 Nichtsteroidale Sulfatasehemmer ohne estrogenen Nebenwirkungen und vergleichbar hoher Sulfatasehemmwirkung, entsprechend Estron-3-sulfamat, sind nicht bekannt. Ebenso existieren gegenwärtig keine steroidalen Sulfatasehemmer, bei denen die estrogenen Komponente bei gleichbleibender Sulfatasehemmwirkung verringert ist.

Es besteht deshalb ein Bedarf an Sulfatasehemmer mit geringer oder keiner estrogenen Wirkung für den Einsatz bei der Bekämpfung insbesondere estrogenabhängiger Tumore.

25 Die Aufgabe wird durch die Bereitstellung neuer Steroidsulfamoyloxyderivate, die durch geeignete Sulfamoylierungsreaktionen bereitet werden, gelöst.

Es wurde gefunden, daß bestimmte steroidale Sulfamoyloxyverbindungen mit mehr als einer Sulfamatgruppierung im Molekül, insbesondere solche, die an den für die estrogenen Wirkung charakteristischen Positionen, einschließlich Substituenten oder Seitenketten (z.B. in 7- und/oder 11-Stellung), die sich an der Peripherie des Steroidgerüsts befinden können, sulfamoyliert sind, eine deutliche Erhöhung der Sulfataseaktivität bei verminderter estrogenen Wirkung aufweisen.

Darüber hinaus weisen einige Monosulfamate, sieht man von den Ring A-Sulfamoyloxyverbindungen ab, eine signifikante Sulfataseaktivität bei geringer Estrogenität auf. Bringt man zwei und mehr derartige pharmakophore Gruppierungen in einem Molekül unter, so beobachtet man synergistische Effekte. Dies kann in Einzelfällen zu einer Vervielfachung der Wirkung im Vergleich zu Standardverbindungen führen. So zeigen 3,17-Disulfamoyloxyderivate eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu bisher bekannten steroidalen und nichtsteroidal Verbindungen hinsichtlich Sulfataseaktivität.

Die Wirkungsdissoziation der Sulfamoyloxyverbindungen kann in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster gezielt verändert werden, was den Einsatz als Sulfatasehemmer einerseits und den als estrogenen Komponente andererseits möglich macht. Mittels eines Estrogentranskriptionsassays lassen sich bei einigen Sulfamaten überraschenderweise in vitro potentielle estrogenen Wirkungen nachweisen. 3,17-Disulfamoyloxyverbindungen erweisen sich in diesem Test als inaktiv.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um äußerst wirksame Sulfatasehemmer, die allein oder in Kombination mit anderen Wirkkomponenten, z.B. Aromatasehemmer oder Antiestrogenen, zur Bekämpfung von hormonabhängigen Tumoren einsetzbar sind. Aufgrund ihrer erhöhten Wirksamkeit wird das Risiko einer estrogenen Nebenwirkung im Wirkungsbereich der neuen Sulfatasehemmer eingeschränkt.

Darüber hinaus besitzen einige der steroidal Sulfamoyloxyverbindungen in Kombination mit einem Gestagen auch Bedeutung als Mittel für die Kontrazeption und für die Behandlung von klimakterischen Beschwerden.

In markierter Form, insbesondere mit kurzlebigen Isotopen, wie [¹⁸F], [⁷⁶Br] oder Tc etc., stellen die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihrer Targetspezifität gegenüber der Steroidsulfatase aber auch Estrogenrezeptoren potentielle Marker zur Diagnostizierung von krankhaften, unter anderem krebsartigen Geweben dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in Form von pharmazeutischen Präparaten Verwendung finden. Die Herstellung der Präparate erfolgt nach an sich bekannten Methoden der Galenik durch Mischen mit organischen und/oder anorganischen inerten Trägermaterialien, welche für enterale, perkutane oder parenterale Applikationen geeignet sind.

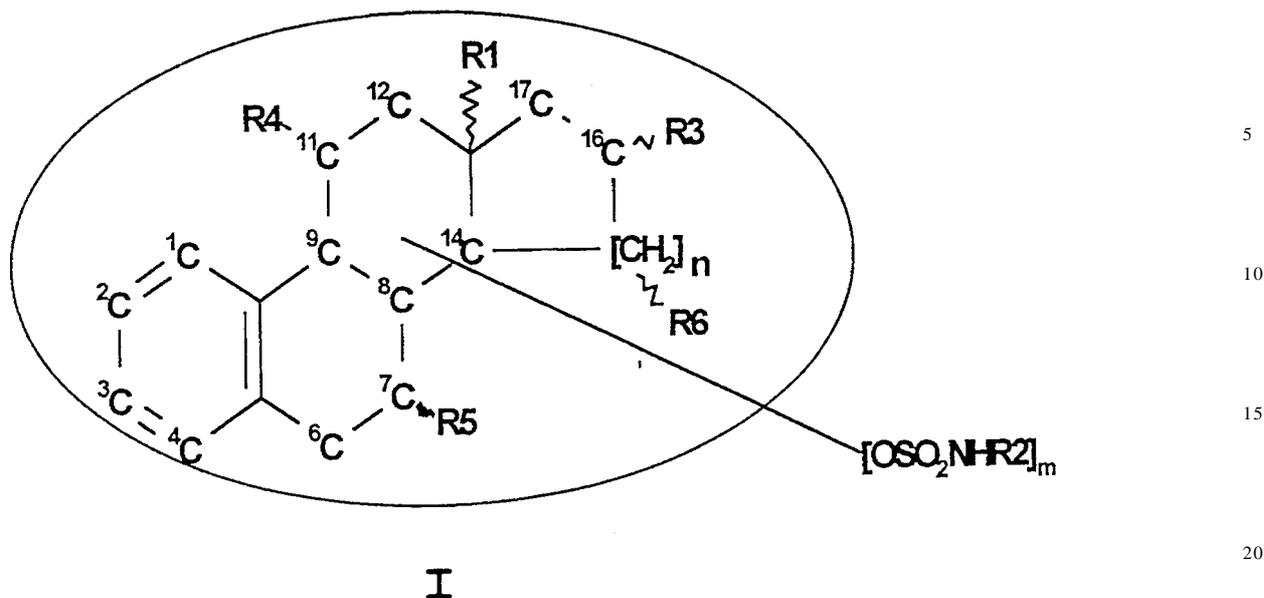
50 Geeignete Dosierungen können routinemäßig durch Ermittlung der Bioäquivalenz gegenüber einem bekannten Sulfatasehemmer oder einem bekannten Estrogen bestimmt werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen beträgt 0,001 bis 10 mg pro Tag.

Die Sulfamoyloxyverbindungen bestehen aus Steroiden vom Gonan- und D-Homo-Gonantyp der allgemeinen Formel I,

60

65



worin sich zwischen den C-Atomen 9 und 11, 8 und 9, 8 und 14, 14 und 15, 6 und 7, oder 7 und 8 eine zusätzliche Doppelbindung befindet oder welche gesättigt sind,
 oder bei denen sich zwischen den C-Atomen 8, 9, 14, 15 oder 8, 9, 7, 6 jeweils zwei Doppelbindungen befinden,
 oder die zwischen den C-Atomen 14 und 15 eine Cyclopropano- oder Epoxidgruppierung mit α - oder β -Orientierung enthalten,

weiche an den C-Atomen 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 und/oder 17 gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkyloxy, C_1 - C_4 -Alkyloxy- C_1 - C_4 -alkyloxy-, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyloxy, C_1 - C_6 -Alkanoyloxy- oder [Tris-(C_1 - C_4 -Alkyl)-silyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, anstelle einer entsprechenden sekundären Hydroxygruppe eine Ketogruppierung, welche in Form eines Ketals, Thioketals, Cyanhydrins, Cyansilylethers oder einer geminalen Hydroxyethinylgruppe geschützt sein kann, substituiert sind,

und in denen

$n = 1$ oder 2 ,

$R_1 =$ für H, α - oder β -Methyl oder β -Ethyl steht,

$R_3 =$ H oder Halogen, wie Chlor, Brom, [^{76}Br] Brom, Iod, Astatin, Fluor oder [^{18}F] Fluor, bedeutet,

der Sulfamoyloxyrest, $-\text{OSO}_2\text{NHR}_2$, vorzugsweise an C-1, -2, -3-, -4, -6, -7, -11, -15, -16 und/oder -17, ferner auch an den

Resten R_4 und/oder R_5 steht,

wobei $R_4 =$ Aryl oder C_1 - C_{12} -Alkyl,

$R_5 = C_1$ - C_{12} -Alkyl darstellt und dabei

$R_2 =$ H, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkyl mit anneliertem gesättigten Ring oder Aryl- C_1 - C_3 alkyl,

$R_6 =$ Halogen, wie Chlor, Brom, [^{76}Br] Brom, [^{18}F] Fluor, Fluor oder Astatin,

$m = 1$ bis 5 , vorzugsweise aber 1 bis 3 , mit der Maßgabe, daß

$R_3 =$ von H verschieden, wenn bei $m = 1$ die Sulfamoyloxygruppe am aromatischen A-Ring gebunden ist. sowie Salze davon.

Aryl- C_1 - C_3 -alkyl steht dabei z.B. für Benzyl, oder für Heteroar- C_1 - C_3 -alkyl, worin Heteroaryl z.B. für Pyridin, Picolin, Lutidin, Collidin, Chinolin, Acridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Pterine, Pyrrol, Indol, Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Oxazol, Thiazol, Thiodiazol steht, und unter einem gesättigten annelierten Ring sind neben C_3 - C_7 -Cycloalkyl hydrierte heterocyclische Ringe, wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolin, Pyrolidin, Oxazolin, Oxazolidin, Thiazolin, Thiazolidin, Imidazolin oder Imidazolidin zu verstehen, und unter Aryl ist ein Heteroaryl-substituent obiger Bedeutung oder ein o-, m- oder p-substituierter Phenylrest gemeint.

Vorzugsweise bedeutet dabei:

$R_1 =$ α - oder β -Methyl oder β -Ethyl,

$n = 1$ oder 2 ,

$R_3 =$ H, OH, Chlor, Brom oder C_1 - C_3 -Alkyl,

$m = 2$ bis 3

R_2 im Sulfamoyloxyrest ($-\text{OSO}_2\text{NHR}_2$) = H,

wobei eine Sulfamoyloxygruppe bevorzugt am aromatischen A-Ring und/oder am 11-Arylrest sowie weitere an den C-Atomen 11, 15, 16 oder 17 fixiert sein können, ebenfalls vorzugsweise

$R_1 =$ β -Methyl oder β -Ethyl

$R_3 =$ Brom, [^{76}Br] Brom, Fluor, [^{18}F] Fluor, Astatin,

$R_6 =$ Brom, [^{76}Br] Brom, Fluor oder [^{18}F] Fluor

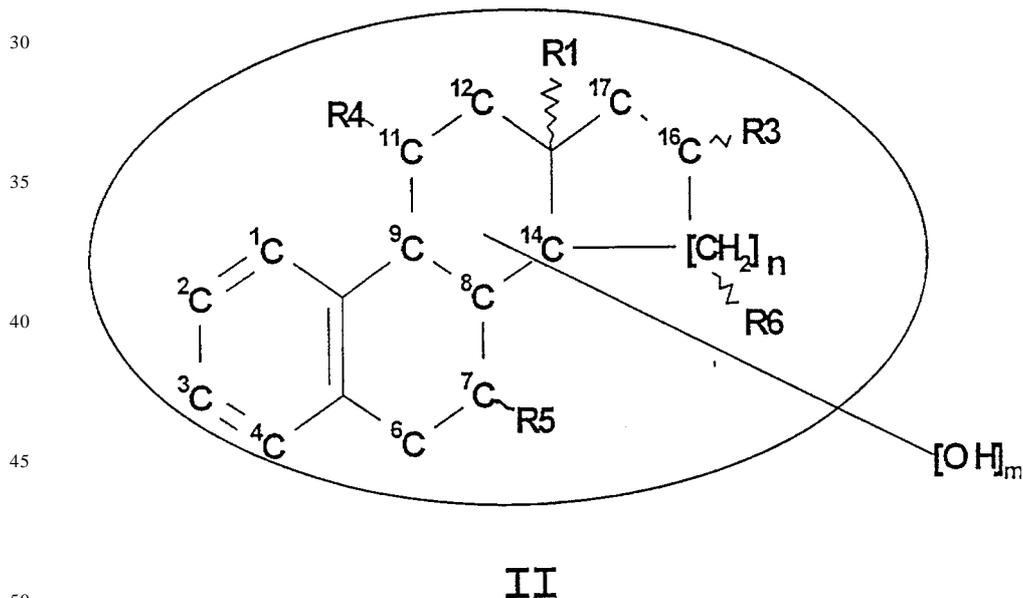
$m = 1$ oder 2 ,

wobei eine der Sulfamoyloxygruppierungen am aromatischen A-Ring und bei $m = 2$ die zweite Sulfamoyloxygruppe ($-\text{OSO}_2\text{NH}_2$) in 17α - oder 17β -Stellung positioniert ist.

Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind:

- 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-D-homo-1,3,5(10)-gonatrien
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-8 α -D-homo-1,3,5(10)-gonatrien
 5 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -ethyl-1,3,5(10)-gonatrien
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10),7(8)-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10),8,6-gona-pentaen
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10),8,14-gona-pentaen
 10 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10),8(14)-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10),9(11)-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy-14 β ,15 β -methylen-13 β -methyl-1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17 α -Disulfamoyloxy-14 β ,15 β -methylen-13 β -methyl-1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy-14 α ,15 α -methylen-13 β -methyl-1,3,5(10),8-gona-tetraen
 15 3,17 α -Disulfamoyloxy-14 α ,15 α -methylen-13 β -methyl-1,3,5(10),8-gona-tetraen
 16 α -Brom-3,17 β -disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien
 16 α -Brom-3,17 β -disulfamoyloxy-13 β -ethyl-1,3,5(10)-gonatrien
 16 β -Brom-3,17 β -disulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien
 3,17 β -Disulfamoyloxy-16 α -fluor-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien
 20 3,17 β -Disulfamoyloxy-16 α -fluor-13 β -ethyl-1,3,5(10)-gonatrien
 16 α -Brom-3-sulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien-17 β -ol
 16 α -Fluor-3-sulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-17 β -ol
 17 β -Sulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3-ol
 17 β ,16 β -Dihydroxy-3-sulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien-16,17-sulfat
 25 3-Sulfamoyloxy-16,17-(2',2'-propylendioxy)-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien
 3,16 α ,17 β -Trisulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden zum Beispiel hergestellt, indem Steroidalkohole der allgemeinen Formeln II,



worin die Substituenten R_1 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 und die Anordnung der Doppelbindungen sowie zusätzlich Cyclopropano- oder Epoxygruppierungen, Substituenten und Indizes, die unter Formel 1 angegebene Bedeutung besitzen, $m = 1$ bis 5, mit der Maßgabe, daß im Falle einer Monosulfamoylierung einer Hydroxygruppe am aromatischen A-Ring Ausgangs-
 55 verbindungen, in denen $R_3 =$ von H verschieden, Halogen, wie Chlor, Brom, Iod, Astatin, Fluor oder ^{18}F Fluor, oder aber ein nach C_{17} - verbrücktes cyclisches Sulfat oder Acetal, z.B. ein Acetonid bedeuten, zu verstehen sind,

- in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden,
- diese mit einer Base partiell bzw. quantitativ in Alkoholate überführt, was gegebenenfalls auch durch Phasentransferkatalyse realisiert wird,
- oder aber mit einem Puffer in Form eines tert. Amins, einer Pyridinbase oder eines wasserfreien Salzes versetzt und mit Amidosulfonsäurechloriden, welche N-alkyliert sein können, wahlweise zu den entsprechenden Amidosulfonaten mit $m = 1$ bis 5 umsetzt.

65 Bevorzugt werden

- als Lösungsmittel halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform, Essigester, Tetrahydrofuran, Methyl-tert.butylether oder Ether, Acetonitril, DMF, DMSO, Benzol, Toluol oder Gemische davon ver-

wendet,

- bei der Überführung in die Alkoholate NaH, CaH₂, Lithiumalkyle, LDA, Lithiumnaphthalid, Kalium-tert.-butylat, KOH oder NaOH, gegebenenfalls in Kombination mit einem Phasentransfersalz verwendet,
 - als Puffer Triethylamin, 2,6- oder 2,4,6-alkylierte Pyridinbasen, wasserfreies K₂CO₃ oder Na₂CO₃, letztere gegebenenfalls in Verbindung mit einem Phasentransfersalz oder einem Kronenether nutzt,
 - die Sulfamoylierung mit Amidosulfonsäurechloriden, wie Sulfamoylchlorid oder N-Alkylamidosulfonsäurechloriden durchführt
- und bei der Reaktion für eine optimale Durchmischung sorgt, wobei Ultraschall vorteilhaft angewendet wird.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie in irgendeiner Weise einzuschränken.

Beispiel 1

16β,17β-Dihydroxy-3-sulfamoyloxy-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien-16,17-sulfat

147 mg (0.373 mMol) 16β,17β-Dihydroxy-3-methoxymethoxy-1,3,5(10)-gonatrien-16,17-sulfat werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 45 µl HCL (1M) versetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 10 Minuten auf 110 °C unter Rühren, destilliert das Lösungsmittel ab und fügt bei Raumtemperatur 6 ml Methylenchlorid (ü.P₂O₅ destilliert), 700 mg wasserfreies Na₂CO₃ und 180 mg (1.56 mMol) Sulfamoylchlorid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird kräftig gerührt, nach erfolgter Umsetzung (ca. 6 Std.) mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig Acetonitril aufgenommen und an einer HPLC-Säule (ET 125/8/4 Nucleosil 120-5C18 Macherey & Nagel) chromatographiert. Die Detektion erfolgt mit einem L-4500 DAD bei einer Wellenlänge von 275 nm. Eluiert wird mit Acetonitril und die Substanz, die bei einer R_t von 7,3 Min. eluiert wird, im Vakuum eingeeengt. Es wurden 34,7 mg (60%) eines pulverförmigen Produktes isoliert, welches aus Acetonitril kristallisiert wurde.

F_{MeCN}: 195 bis 198 °C

Elementaranalyse:

ber. C: 50,4; H: 5,4; N: 3,3; S: 14,9

gef. C: 49,3; H: 6,1; N: 3,5; S: 14,2

MS: m/z 429.0934 (M⁺), 350.1180(55%, M⁺-HNSO₂), (50%, M⁺-HNSO₂, -SO₃)

UV_{Max} [nm]: 270 (Acetonitril)

IR [cm⁻¹; KBr]: 3504, 3404, 3308, 1489, 1447, 1382, 1202, 991, 839, 702, 641, 540

¹³C-NMR(ppm; CDCl₃): C(1) 127.1, C(2) 120.0, C(3) 149.3, C(4) 122.7, C(5) 138.7, C(10) 138.4, C(12) 37.4, C(13) 44.1, C(14) 47.9, C(15) 31.3, C(16) 82.8, C(17) 91.3, C(18) 13.0.

Beispiel 2

3-Sulfamoyloxy-16,17-(2',2'-propylendioxy)-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien

75 mg (0.23 mM) 16,17-(2',2'-Propylendioxy)-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3β-ol werden in 5 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 500 mg wasserfreiem Na₂CO₃ und 30 mg (0.26 mM) H₂NSO₂Cl wird die Lösung bei Raumtemperatur 60 Stunden kräftig gerührt. Während dieser Zeit werden zusätzliche Portionen des Reagenzes (8-10 mg) hinzugefügt. Zur Aufarbeitung wird die Suspension in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nachdem die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen ist, trocknet man mit Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der verbleibende Rückstand wird in wenig Acetonitril gelöst und durch präparative HPLC (ET 125/8/4 Nucleosil 120-5C18 Macherey & Nagel) unter Verwendung von Acetonitril als Elutionsmittel (Detektion L 4500 DAD, 275 nm, R_t 0 8,7 Min.) aufgetrennt, wobei 26,3 mg (24,75%) in Form eines weißen Pulvers nach Umkristallisation aus Acetonitril isoliert werden konnten.

F: 180 bis 185 °C

Elementaranalyse:

ber. C(61.9), H(7.1), N(3.4), S(7.9),

gef. C(62.1), H(6.9), N(3.6), S(7.9).

MS (m/z): 407.2 (M⁺) ber. f. C₂₁H₂₉NO₅S

UV_{Max} [nm]: 275 (Acetonitril)

JR [cm⁻¹; KBr]: 3464, 3385, 1604, 1497, 1444, 1371, 1281, 1250, 1205, 1152, 1059, 863.

Beispiel 3

3,17β-Disulfamoyloxy-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien

70 mg (0.26 mM) 13β-Methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17β-diol, 500 mg K₂CO₃ 30 mg Bu₄NBr werden in 3 ml Methylenchlorid und 1 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 90 mg (0.68 mM) H₂NSO₂Cl unter Wasserausschluß im Ultraschallbad bei 25 bis 35 °C behandelt. Nach ca. 60 Minuten gibt man weitere 45 mg (0.34 mM) H₂N50₂C1 hinzu und rührt nach 2 Stunden in Wasser ein. Nach Extraktion des Steroids mit Ether wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Elution mit Toluol/Aceton (10:1) ergibt 21 mg (19%) des Disulfamats, welches aus Essigester/n-Hexan kristallisiert werden kann.

F.: 191 bis 194 °C

UV_{Max} [nm] 275 nm (Acetonitril)

IR [cm⁻¹; KBr]: 3266, 3302, 3338, 3390 (NH), 1540, 1368, 1322, 1184, 930, 871, 817

MS m/z: 333,1370 (M⁺ -H₂NSO₃H ber. f. C₁₈H₂₃O₃NS; ES⁺: 452,9 (M+Na); 469,0 (M+K) ber. f. C₁₈H₂₆N₂O₆S₂·

Beispiel 4

17β-Sulfamoyloxy-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3-ol

70 mg (0,26 mM) 13β-Methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17β-diol und 500 mg Na₂CO₃ werden in 5 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Zugabe von 100 mg (0,86 mM) H₂NSO₂Cl und nach 6 Stunden von weiteren 100 mg (0,86 mM) im Ultraschallbad unter Wasserausschluß 16 Stunden behandelt. Zur Aufarbeitung wird in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Toluol/Aceton-Gemisch (7 : 1). Es werden 25 mg (27,7%) des 17-Sulfamats isoliert, welches aus Toluol/Aceton oder Essigester/n-Hexan kristallisiert werden kann.

F.: 165 bis 170 °C

Elementaranalyse:

gef. C: 59,0, H: 6,6, N: 4,0, S: 8,6;

ber. C: 61,5, H: 7,1, N: 4,0, S: 9,1.

MS m/z: gef. 351.1539 (M⁺) ber. 351, 1540 f. C₁₈H₂₅NO₄S

UV_{Max}[nm]: 284 (Acetonitril)

IR [cm⁻¹; KBr]: 3414, 3278 (NH), 1346, 1177, 964, 869, 586.

Beispiel 5

3-Methoxy-17β-sulfamoyloxy-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien

500 mg (1,74 mM) 3-Methoxy-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien-17β-ol, 500 mg K₂CO₃ und 40 mg Bu₄NBr werden in 10 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Zugabe von 360 mg (3,1 mM) H₂NSO₂Cl so lange bei Raumtemperatur intensiv gerührt, bis alles Ausgangsmaterial verbraucht ist. Nach erfolgter Umsetzung wird in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand aus Essigester 1 n-Hexan oder Methylenchlorid/n-Hexan kristallisiert, wobei 420 mg (66,3%) des 17-Sulfamats resultieren.

F.^{Methylenchlorid/n-Hexan}: 159 bis 164 °C

UV_{Max}[nm]: 285 (Acetonitril)

IR [cm⁻¹; CHCl₃]: 3445, 3344, 1603, 1567, 1546, 1496, 1376, 1252, 1245, 1181, 987, 972, 911

R_f (Lichrosorb 100 C 18, Nr. 1621225): 7,09.

Beispiel 6

3-Methoxy-17β-sulfamoyloxy- 13β-ethyl-1,3,5(10)-gonatrien

100 mg (0,33 mM) 3-Methoxy-13β-ethyl-1,3,5(10)-gonatrien-17β-ol, 500 mg K₂CO₃ und 40 mg Bu₄NBr werden in 3 ml Methylenchlorid und 1 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 190 mg (1,64 mM) H₂NSO₂Cl so lange bei Raumtemperatur intensiv gerührt, bis alles Ausgangsmaterial verbraucht ist. Nach erfolgter Umsetzung wird in Wasser- eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Methylenchlorid/Essigester-Gemisch (20:1). Man erhält 90 mg (71,4%) des 17-Sulfamats, umkristallisierbar aus Methylenchlorid/ n-Hexan.

F.: 178 bis 184 °C

UV_{Max}[nm]: 283 (Acetonitril)

IR [cm⁻¹; CHCl₃]: 3445, 3348, 1604, 1567, 1496, 1372, 1306, 1251, 989, 963, 915

MS-ES⁻: 364,5 (M-H) ber. f. C₁₉H₂₇NO₄S 365,48.

Beispiel 7

16α-Brom-3,17β-disulfamoyloxy- 13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien

16α-Brom-3-sulfamoyloxy-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien- 17β-ol

70 mg (0,2 mM) 16α-Brom-13β-methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17β-diol, 500 mg K₂CO₃ und 40 mg Bu₄NBr werden in 3 ml Methylenchlorid und 1 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 170 mg (1,47 mM) H₂NSO₂Cl 4 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Zwecks Aufarbeitung wird die Suspension in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Methylenchlorid/Essigester-Gemisch (20:1). 10 mg der dünnschichtmäßig einheitlich erscheinenden polaren Fraktionen (60 mg) werden eingeengt und durch präparative HPLC (Säule RP 18, 2 ml/ Min, Jasco) mit Acetonitril als Elutionsmittel aufgetrennt. Es werden 2 mg 3,17-Disulfamat (R_f 5,9) und 3,5 mg 3-Monosulfamat (R_f 6,36) erhalten.

F.^{Disulfamat/Methylenchlorid}: 190 bis 194 °C

MS-ES⁻: 506,9 (509,1, Isotop 81) (M-H) ber. exakte Masse 508,03 f. C₁₈H₂₅BrN₂O₆S₂

UV_{Max}[nm]: 270 nm (Acetonitril)

IR [cm⁻¹, KBr]: 3345, 3348 (NH), 1396, 1193, 917

R_f : 5,9 (RP 18, 2 ml/Min)

$^1\text{H-NMR}$ [ppm; CD_3OD]: 7,32 d (1H), 7,05 qu (2H), 7,008 d (4H), 4,74 d ($17\alpha\text{-H}$), 4,36 o ($16\beta\text{-H}$), 0,88 s (13-CH_3)

$F_{3\text{-Monosulfamat/Methylenchlorid/n-Hexan}}$: 94 bis 104 °C

MS-ES^- : 428,3(430,2, Isotop 81) (M-H) ber. exakte Masse 429, 0609 f. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$

UV_{Max} [nm]: 270 nm (Acetonitril)

5

IR [cm^{-1} , CHCl_3]: 3608 (OH), 3452, 3348 (NH), 1395, 1185 (SO_3), 911 (NS)

R_f : 6,36 (RP18, 2 ml/Min)

$^1\text{H-NMR}$ [ppm; CD_3OD]: 7,31 d (1H), 7,03 qu (2H), 7,01 d (4H), 4,13 o ($16\beta\text{-H}$), 3,88 d ($17\alpha\text{-H}$), 0,776 s (13-CH_3).

Beispiel 8

10

16 α -Brom-17 β -sulfamoyloxy- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien-3-ol

70 mg (0,2 mM) 16 α -Brom-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17 β -diol, 500 mg K_2CO_3 und 40 mg Bu_4NBr werden in 3 ml Methylenchlorid und 1 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 90 mg (0,78 mM) $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ 2 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Zwecks Aufarbeitung wird die Suspension in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Methylenchlorid/Essigester-Gemisch (20:1). Die Mittelfractionen [$R_f = 0,635$ (CH_2Cl_2 Essigester 3 : 1)] werden vereinigt, eingengt und durch präparative HPLC (Säule RP 18,2 ml/Min, Jasco) mit Acetonitril als Elutionsmittel aufgetrennt. Die Fraktion enthält 2 Hauptkomponenten ($R_f = 8,219$; $R_f = 9,83$ RP18 präp. Säule oder $R_f = 6,306$ u. 7,273 anal. Säule Spherisorb 100 C 18 Nr. 1621225). Die Fraktion mit der polaren Komponente ($R_f: 8,219$) wird abgetrennt und aus Methylenchlorid/n-Hexan kristallisiert.

15

20

$F_{\text{Methylenchlorid/n-Hexan}}$: 217 bis 220 °C

UV_{Max} [nm]: 285

MS E^- : 428,4 (430,4 Isotop 81; M-H) ber. Masse 429,06 f. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$.

25

Beispiel 9

3,16 α , 17 β -Trisultamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien

30

100 mg (0,347 mM) 13 β -Methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,16 α ,17 β -triol, 500 mg K_2CO_3 und 50 mg Bu_4NBr werden in 3 ml Methylenchlorid und 1 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 350 mg (3,02 mM) $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ 5 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Zwecks Aufarbeitung wird die Suspension in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Toluol/Aceton-Gemisch (7:1). Die polaren Fraktionen ($R_f = 0,09$ Gel, CH_2Cl_2 /Essigester 3 : 1) werden eingengt und mittels Methylenchlorid zur Kristallisation gebracht.

35

F : 115 bis 122 °C

MS-ES^- : 524,4 (M-H) ber. Masse 525,0909 f. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_3$

UV_{Max} [nm]: 270 (Acetonitril)

IR km^{-1} ; KBr]: 3388, 3284, 1549, 1486, 1369, 1180, 1000,8, 939, 921, 554

40

R_f : 7,29 (RP 18, 2 ml/Min) oder R_f : 5,717 (Spherisorb 100 C18, 0,5 ml/Min)

$^1\text{H-NMR}$ [ppm CD_3OD]: 7,32 d (1H), 7,05 qu (2H), 7,01 d (4H), 5,01 o ($16\beta\text{-H}$), 4,56 d ($17\alpha\text{-H}$), 0,92 (13-CH_3).

Beispiel 10

45

16 α -Fluor- 17 β -sulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3-ol

70 mg (0,24 mM) 16 α -Fluor- -13 β methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17 β -ol und 500 mg K_2CO_3 werden in 3 ml Methylenchlorid und 1 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 100 mg (0,87 mM) $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ 8 Stunden bei Raumtemperatur im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wird in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Methylenchlorid/Essigester-Gemisch (20:1). Man erhält 21 mg (23,6%) des 17-Sulfamats, unkristallisierbar aus Methylenchlorid/n-Hexan.

50

F : 230 bis 236 °C

MS-ES^- : 368,5 (M-H) ber. Masse 369,45 f. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$

55

UV_{Max} [nm]: 282 (Acetonitril)

IR [cm^{-1} ; KBr]: 3268, 3375, 3552, 1607, 1578, 1552, 1493, 1440, 1362, 1179, 1000, 929, 850

R_f : 7,99 (RP18,2 ml/Min) oder R_f : 6,149 (Spherisorb 100 C18, 0,5 ml/Min, Acetonitril).

Beispiel 11

60

3,17 α -Disulfamoyloxy -13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien

3-Sulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien- 17 α -ol

65

52 mg (0,19 mM) 13 β -Methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17 α -diol werden in 10 ml Acetonitril in der Wärme gelöst und mit 500 mg Na_2CO_3 (wasserfrei) versetzt. Nach dem Erkalten der Lösung werden 30 mg (0,26 mM) $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ zugegeben und anschließend kräftig gerührt. In Abständen von 1 Stunde werden 9 Portionen $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ zu je 10 mg zusätzlich

- hinzugefügt. Zwecks Aufarbeitung wird nach 9 Stunden in verdünnte Salzsäurelösung eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Der nach dem Einengen der Extrakte verbleibende Rückstand wird mit 4 ml eines Acetonitril/Ethanol-Gemisches (3:1) aufgenommen und durch präparative HPLC (ET 125/8/4 Nucleosil 120-5C18 Macherey & Nagel, RT 7,0) unter Verwendung von Acetonitril als Elutionsmittel aufgetrennt. Nach dem Einengen der Fraktion mit der $R_t = 7,0$ ($R_t = 0,2$; Gel Benzol : Aceton = 4:1) bzw. $R_t = 8,1$ ($R_t = 0,22$ Gel, Benzol/Aceton 4:1) werden 28,9 mg des 3,17 α -Disulfamats (35,4%) und 9,8 mg (14,6%) des 3 Monosulfamats jeweils in Form von weißen Pulvern isoliert.
- F_{Disulfamat}: 170 bis 172 °C
 MS-ES⁻: 429,4 (M-H) ber. Masse 430,53 f. C₁₈H₂₆ N₂O₆S₂; ES⁺: 883 (2 M + Na)
 UV_{Max}[nm]: 270 (Acetonitril)
 IR [cm⁻¹; KBr]: 3396, 3336, 3264, 1601, 1547, 1489, 1372, 1327, 1184, 930
 F_{3-Monosulfamat}: 180 bis 189 °C
 MS m/z: 351,2 (M⁺) ber. 351,15 f. C₁₈H₂₅NO₄S; 333,2 (M⁺-H₂O) ber. f. C₁₈H₂₃O₃NS
 UV_{Max}[nm]: 269 (Acetonitril)
 IR [cm⁻¹; KBr]: 3550, 3370, 3235, 3185, 1602, 1571, 1490, 1381, 1274, 1211, 1179, 1145, 923, 813, 720, 619, 556, 543.

Beispiel 12

17 α -Sulfamoyloxy-13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3-ol

- 136 mg (0,5 mM) 13 β -Methyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17 α -diol werden in 14 ml Acetonitril in der Wärme gelöst und mit 500 mg Na₂CO₃ (wasserfrei) versetzt. Nach dem Erkalten der Lösung werden 100 mg (0,86 mM) H₂NSO₂Cl zugegeben und anschließend kräftig gerührt.
- Zwecks Aufarbeitung wird nach 90 Minuten in verdünnte Salzsäurelösung eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Der nach dem Einengen der Extrakte verbleibende Rückstand wird mit 4 ml eines Acetonitril/Ethanol-Gemisches (3:1) aufgenommen und durch präparative HPLC (ET 125/8/4 Nucleosil 120-5C18 Macherey & Nagel, RT 7,0) unter Verwendung von Acetonitril/Wasser (19:1) als Elutionsmittel aufgetrennt. Nach dem Einengen der Fraktion mit der $R_t = 7,55$ ($R_t = 0,55$, Gel, Benzol/Aceton = 4:1) wurden 21,9 mg (12,5%) des 17 α -Sulfamats in Form eines weißen Pulvers isoliert.
- F: 114 bis 120 °C
 MS: m/z: 294,2 [M⁺ -97 (HO₃SNH₂)] ber. f. C₁₈H₂₂O entspricht C₁₈H₂₅NO₄S (351,15) ES⁻: 350,4 (M-H)
 UV_{Max}[nm]: 283 (Acetonitril)
 IR [cm⁻¹; KBr]: 3370, 3150, 1606, 1583, 1495, 1446, 1298, 1236, 1065, 685, 545.

Beispiel 13

3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -ethyl-1,3,5(10)-gonatrien

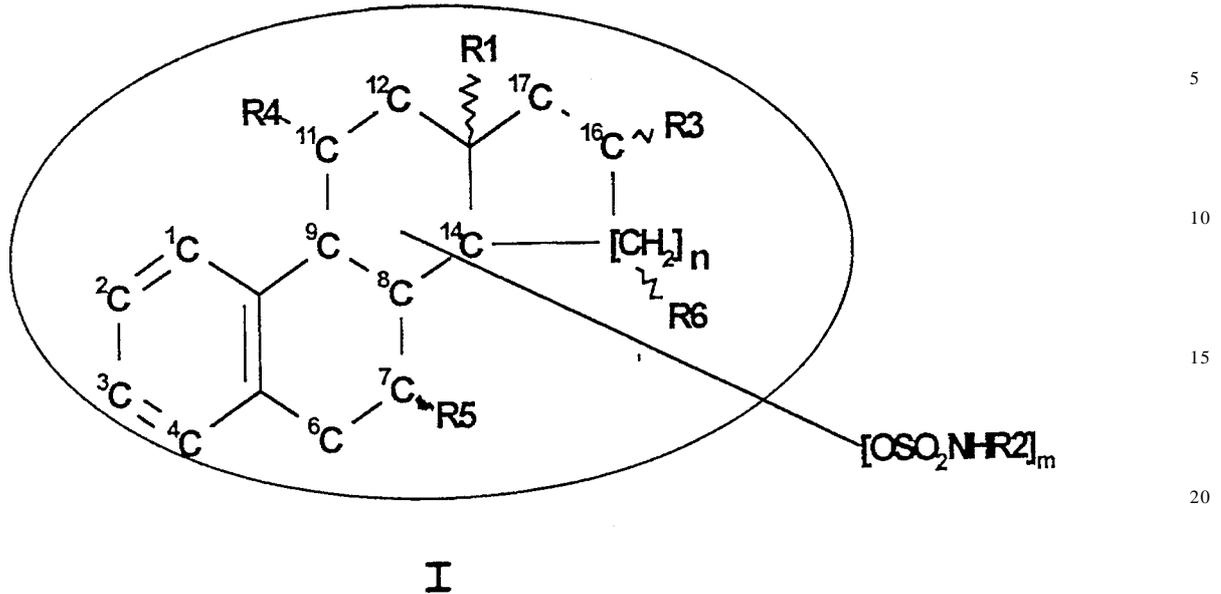
- 100 mg (0,35 mM) 13 β -Ethyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17 β -diol, 500 mg K₂CO₃ und 40 mg Bu₄NBr werden in 2 ml Methylenchlorid und 2 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 260 mg (2,25 mM) H₂NSO₂Cl 2,5 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Zwecks Aufarbeitung wird die Suspension in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Toluol/Aceton-Gemisch (10:1). Aus den polaren Fraktionen werden 31 mg (20%) des Disulfamats isoliert, welches aus Methylenchlorid/n-Hexan umkristallisiert werden kann.
- F: 173 bis 178 °C
 MS ES⁺: 467,0 (M + Na), 911,9 (2M + Na); ES⁻: 443,5 (M-H), 887 (2M-H)
 UV_{Max}[nm]: 270 (Acetonitril)
 IR [cm⁻¹, KBr]: 3392, 3280, 1603, 1549, 1488, 1363, 1184, 1179, 1138, 921, 551
 $R_t = 5,955$ (Lichrosorb 100 C18, 0,5 ml/Min) bzw. $R_t = 7,67$ (RP 18,2 ml/Min)
¹H-NMR [ppm CD₃OD]: 7,31 d (1H), 7,04 qu (2H), 7,01 d (4H), 4,64 qu (17 α -H), 1,00 t (13-Ethyl).

Beispiel 14

17 β -Sulfamoyloxy-13 β -ethyl-1,3,5(10)-gonatrien-3-ol

- 50 mg (0,17 mM) 13 β -Ethyl-1,3,5(10)-gonatrien-3,17 β -diol und 500 mg K₂CO₃ 40 werden in 2 ml Methylenchlorid und 2 ml Essigester suspendiert und nach Zugabe von 115 mg (1 mM) H₂NSO₂Cl 6 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Zwecks Aufarbeitung wird die Suspension in Wasser eingerührt und das Steroid mit Ether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rückstand an Kieselgel 60 chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Toluol/Aceton-Gemisch (10:1). Die Fraktionen mit einem $R_t = 0,41$ (Gel, Toluol/Aceton 4:1) bzw. $R_z = 0,62$ (Gel, CH₂Cl₂/Essigester 3:1), $R_t = 8,506$ (RP 18) werden eingengt (15 mg = 23,8%) und aus Methylenchlorid/n-Hexan kristallisiert.
- F: 174 bis 176 °C
 MS ES⁻: 364,5 (M-H), 729,5 (2M-H)
 UV_{Max}[nm] 285 (Acetonitril)
 IR [m⁻¹ CHCl₃]: 3592, 3445, 3348, 1608, 1545, 1497, 1443, 1374, 1184, 1065, 917
 $R_t = 8,506$ (RP18, 2 ml/Min).

1. Steriode vom Gonan- und D-Homo-Gonantyp der allgemeinen Formel I



worin sich zwischen den C-Atomen 9 und 11, 8 und 9, 8 und 14, 14 und 15, 6 und 7, oder 7 und 8 eine zusätzliche Doppelbindung befindet oder welche gesättigt sind, oder bei denen sich zwischen den C-Atomen 8, 9, 14, 15 oder 8, 9, 7, 6 jeweils zwei Doppelbindungen befinden, oder die zwischen den C-Atomen 14 und 15 eine Cyclopropano- oder Epoxidgruppierung mit α - oder β -Orientierung enthalten,

welche an den C-Atomen 2, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 15, 16 und/oder 17 gegebenenfalls durch eine C_1 - C_6 -Alkyloxy, C_1 - C_4 -Alkyloxy- C_1 - C_4 -alkyloxy-, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyloxy, C_1 - C_6 -Alkanoyloxy- oder [Tris-(C_1 - C_4 -Alkyl)-silyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, anstelle einer entsprechenden sekundären Hydroxygruppe eine Ketogruppierung, welche in Form eines Ketals, Thioketals, Cyanhydrins, Cyansilylethers oder einer geminalen Hydroxyethylgruppe geschützt sein kann, substituiert sind, in denen

$n = 1$ oder 2 ,
 $R_1 =$ für H, α - oder β -Methyl oder β -Ethyl steht,
 $R_3 =$ H oder Halogen, wie Chlor, Brom, Iod, Astatin, Fluor oder ^{18}F Fluor, bedeutet, vorzugsweise an C- 1, -2, -3, -4, -6, -7, -11, -15, -16 und/oder -17, ferner auch an den Resten R_4 und/oder R_5 steht,

wobei $R_4 =$ Aryl oder C_1 - C_{12} -Alkyl,
 $R_2 =$ H, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkyl mit anneliertem gesättigten Ring oder Aryl- C_1 - C_3 -alkyl,
 $R_6 =$ Halogen, wie Chlor, Brom, ^{76}Br Brom, Fluor, ^{18}F Fluor oder Astatin,

$m = 1$ bis 5 , vorzugsweise aber 1 bis 3 , mit der Maßgabe, daß
 $R_3 =$ von H verschieden, wenn bei $m = 1$ die Sulfamoyloxygruppe am aromatischen A-Ring gebunden ist, sowie Salze davon.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
 $R_1 =$ α - oder β -Methyl oder β -Ethyl,
 $n = 1$ oder 2 ,
 $R_3 =$ H, OH, Chlor, Brom oder C_1 - C_3 -Alkyl,
 $m = 2$ bis 3

R_2 im Sulfamoyloxyrest ($-\text{OSO}_2\text{NHR}_2$), H ist, wobei eine Sulfamoyloxygruppe bevorzugt am aromatischen A-Ring und/oder am 11-Arylrest sowie weitere an den C-Atomen 11, 15, 16 oder 17 fixiert sein können,

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin
 $R_1 =$ β -Methyl oder β -Ethyl
 $R_3 =$ Brom, ^{76}Br Brom, Fluor, ^{18}F Fluor, Astatin,
 $R_6 =$ Brom, ^{76}Br Brom, Fluor oder ^{18}F Fluor,
 $m = 1$ oder 2 ist,

wobei eine der Sulfamoyloxygruppierungen am aromatischen A-Ring und bei $m = 2$ die zweite Sulfamoyloxygruppe ($-\text{OSO}_2\text{NH}_2$) in 17α - oder 17β -Stellung positioniert ist.

4. Eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 ausgewählt aus:

3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl, 1,3,5(10)-gonatrien

3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-D-homo- 1,3,5(10)-gonatrien

3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl-8 α -D-homo- 1,3,5(10)-gonatrien

3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -ethyl- 1,3,5(10)-gonatrien

3,17 β -Disulfamoyloxy-13 β -methyl- 1,3,5(10),7(8)-gona-tetraen

- 3,17 β -Disulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10)8,6-gona-pentaen
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10),8,14-gona-pentaen
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10),8(14)-gona-tetraen
 5 3,17 β -Disulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10),9(11)-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 14 β , 15 β -methylen- 13 β -methyl- 1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17a-Disulfamoyloxy- 14 β , 15 β -methylen- 13 β -methyl- 1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 14 α , 15 α -methylen- 13 β -methyl- 1,3,5(10),8-gona-tetraen
 3,17 α -Disulfamoyloxy- 14 α , 15 α -methylen- 13 β -methyl- 1,3,5(10),8-gona-tetraen
 10 16 α -Brom-3, 17 β -disulfamoyloxy- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 16 α -Brom-3, 17 β -disulfamoyloxy- 13 β -ethyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 16 α -Brom-3, 17 β -disulfamoyloxy- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 16 α -fluor- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 3,17 β -Disulfamoyloxy- 16 α -fluor- 13 β -ethyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 15 16 α -Brom-3-sulfamoyloxy- 13 β -methyl-1,3,5(10)-gonatrien- 17 β -ol
 16 α -Fluor-3-sulfamoyloxy- 13 β -methyl- 1,3,5(10)- 17 β -ol
 17 β -Sulfamoyloxy- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien-3-ol
 17 β , 16 β -Dihydroxy-3-sulfamoyloxy-13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien-16,17-sulfat
 3-Sulfamoyloxy- 16,17-(2',2'-propylendioxy)- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 20 3,16 α , 17 β -Trisulfamoyloxy- 13 β -methyl- 1,3,5(10)-gonatrien
 5. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1,
 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I entsprechend Anspruch 1, für die Bereitung von Arzneimitteln.
 7. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, für die Behandlung von Krankheiten, die auf die
 25 Inhibition der Sulfatase ansprechen.
 8. Verwendung von Verbindungen der Formel I entsprechend Ansprüchen 1 bis 2, für die Diagnostik.

30

35

40

45

50

55

60

65