

ESTRA-1,3,5(10),16-TETRAEN-3-CARBOXAMIDE ZUR INHIBIERUNG VON 17.BETA.-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE (AKR1C3)

Die Erfindung betrifft AKR1C3 Inhibitoren und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Blutungsbeschwerden und Endometriose.

Die Aldo-Keto-Reduktase 1C3 (AKR1C3; Synonyme: Typ 5 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase oder Prostaglandin F Synthase) ist ein multifunktionales Enzym und katalysiert unter anderem die Reduktion von 4-Androsten-3,17-dion (einem schwachen Androgen) zu Testosteron (einem potenten Androgen) und von Estron (einem schwachen Estrogen) zu 17 β -Estradiol (einem starken Estrogen). Zusätzlich wird die Reduktion von Prostaglandin (PG) H₂ zu PGF₂ α und PGD₂ zu 9 α ,11 β -PGF₂ inhibiert (T. M. Penning et. al., 2006, 'Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: Role in prostate disease and the development of specific inhibitors', *Molecular and Cellular Endocrinology* 248(1-2), 182 -191).

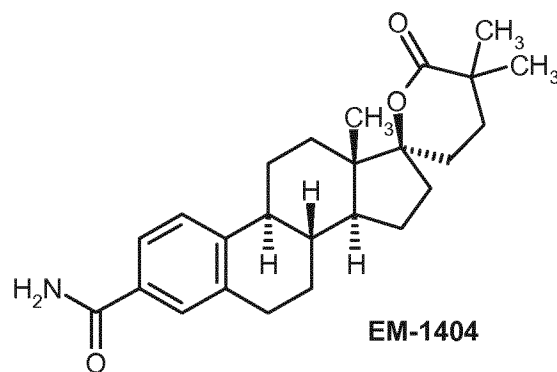
Die lokale Bildung von Estradiol (E₂) spielt eine zentrale Rolle für die Initiierung und das Fortschreiten von Brustkrebserkrankungen und Endometriose. Die Reduktion der Gewebespiegel von Estrogenen und insbesondere von Estradiol wird erreicht durch die therapeutische Gabe von Aromataseinhibitoren (um die Bildung von Estrogenen aus Androgenen zu inhibieren) und von Sulfataseinhibitoren (um die Bildung von Estron aus Estronsulfat zu blockieren). Beide Therapieansätze haben aber den Nachteil, dass systemische Estrogenspiegel radikal reduziert werden (A. Oster et. al., *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8176–8186). Kürzlich wurde experimentell nachgewiesen, dass endometriotische Läsionen in der Lage sind, lokal Estradiol zu synthetisieren (B. Delvoux et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, 876-883). Für den Subtyp der ovariellen Endometriose wurde eine Überexpression der AKR1C3 mRNA beschrieben (T. Smuc et al., *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25;301(1-2): 59-64).

An der Identifizierung von neuen Inhibitoren des Enzyms AKR1C3 besteht großer Bedarf, da Inhibitoren ein Potential für die Behandlung von hormonabhängigen Erkrankungen, wie zum Beispiel Endometriose, aber auch für die Behandlung von hormonunabhängigen Erkrankungen haben (M.C. Byrns, Y. Jin, T.M. Penning, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (2010); A. L. Lovering et. al., *Cancer Res* **64**(5), 1802-1810). Neben der Endometriose zählen dazu auch Prostatakrebs (K. M. Fung et al., *Endocr Relat Cancer* **13**(1), 169-180), Prostatahyperplasie (R. O. Roberts et al., *Prostate* **66**(4), 392-404), Endometriumskarzinom (T. L. Rizner et al., *Mol Cell Endocrinol* 2006 **248**(1-2), 126-135), polyzystisches ovarielles Syndrom (K. Qin et al., *J Endocrinol Metab* 2006, **91**(1), 270-276), Lungenkarzinom (Q. Lan et al., *Carcinogenesis* 2004, **25**(11), 2177-2181), non-Hodgkin-Lymphom (Q. Lan et al., *Hum Genet* 2007, **121**(2), 161-168), Haarausfall (L. Colombe et al., *Exp Dermatol* 2007, **16**(9), 762-769), Adipositas (P. A. Svensson et al., *Cell Mol Biol Lett* 2008, **13**(4), 599-613), Blasenkarzinom (J. D. Figueroa, *Carcinogenesis* 2008, **29**(10), 1955-1962), chronische myeloische Leukämie (J. Birtwistle, *Mutat Res* 2009, **662**(1-2), 67-74),

- 2 -

Nierenzellkarzinom (J. T. Azzarello, *Int J Clin Exp Pathol* 2009, **3**(2), 147-155), Brustkrebs (M. C. Byrns, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, **118**(3), 177-187), die frühzeitige Geschlechtsreife (C. He, *Hum Genet* 2010, **128**(5), 515-527) und die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (S. Pierrou, *Am J Respir Crit Care* 2007, **175**(6), 577-586).

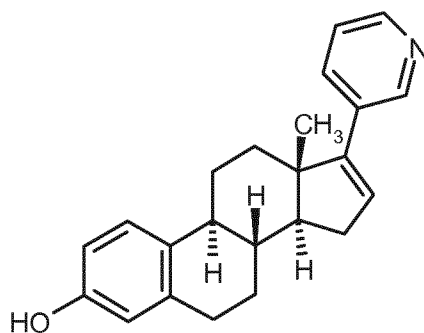
- 5 Einige Inhibitoren von AKR1C3 sind bekannt (Übersichtsartikel: Joanna M Day, Helena J Tutill, Atul Purohit und Michael J Reed, *Endocrine-Related Cancer* (2008) 15, 665–692, siehe auch Patentanmeldungen US20100190826, WO2007/100066 sowie P. Brožič et al., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7417-7424, A. O. Adeniji et al., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2311-2323 und S. M. F. Jamieson et al., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7746-7758). Als steroidale Substanz wurde zum Beispiel EM-1404 basierend
- 10 auf dem Estratrien-Gerüst mit einer Spirolactoneinheit an Position 17 beschrieben (F. Labrie et al. US Patent 6,541,463; 2003).



Weitere steroidale AKR1C3 Inhibitoren mit Lactoneinheit wurden in P. Bydal, Van Luu-The, F. Labrie, D. Poirier, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 632-644 beschrieben.

- 15 Fluorierte Estratrienderivate wurden beschrieben in D. Deluca, G. Moller, A. Rosinus, W. Elger, A. Hillisch, J. Adamski, *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, 248, 218 – 224.

In dem US Patent US 5,604,213 (S. E. Barrie et al.) wurde 17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, eine Struktur, die am Kohlenstoffatom 3 durch eine freie Hydroxygruppe substituiert ist, als 17 α -Hydroxylase/C17-20 Lyase (Cyp17A1) Inhibitor, aber nicht als AKR1C3 Inhibitor beschrieben.



17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-Derivate, die an Position 3 mit einer Carboxamidgruppe substituiert sind, werden in dem US Patent US 5,604,213 nicht beschrieben.

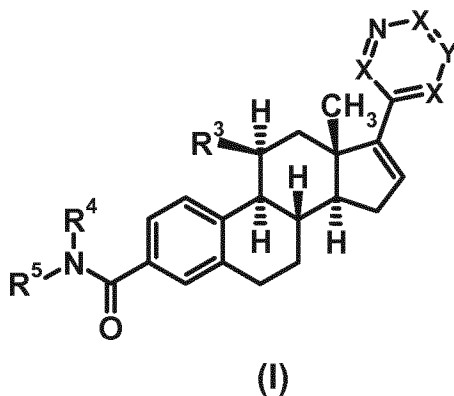
5 In der Anmeldung US2005/0203075 werden Estra-1,3,5(10),16-tetraen-Derivate, die mit einer -CONH₂-Gruppe an 3-Position substituiert sind, als antiproliferativ und antiangiogenetisch wirksam ohne Bezug auf ein konkretes molekulares Target beschrieben. Diese Derivate sind jedoch nicht mit einem Heterocyclus an Position 17 des Estra-1,3,5(10),16-tetraen-Gerüsts substituiert.

10 Eine Übersicht über 17-Pyridyl- und 17-Pyrimidinylandrostan-Derivate, die als Cyp17A1 Inhibitoren beschrieben werden, ist in V. M. Moreira et al. *Current Medicinal Chemistry*, **2008** Vol. 15, No. 9 zu finden.

Obwohl zahlreiche AKR1C3 Inhibitoren beschrieben sind, besteht nach wie vor ein Bedarf an Substanzen mit verbesserten Eigenschaften wie beispielsweise verbesserter Löslichkeit.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, als AKR1C3 Inhibitoren wirkende Stoffe mit verbesserten Eigenschaften wie beispielsweise mit verbesserter Löslichkeit zur Verfügung zu stellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



wobei

X unabhängig voneinander Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R¹ substituiert sein kann.

Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R² substituiert sein kann,

 $\mathbb{R}^1$ und $\mathbb{R}^2$

unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₁-C₆-Halogenalkoxy, Nitril, Nitro, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -(C=O)CH₃, Carboxyl, Hydroxyl, -NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -(C=O)NH₂, -(C=O)NHCH₃, -(C=O)NHCH₂CH₃, -(C=O)N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃ oder -SO₂N(CH₃)₂,

R³ Wasserstoff oder Halogen,

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 6 Halogenatomen substituiert sind und gegebenenfalls einfach oder zweifach substituiert sind mit Hydroxyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl, wobei C₁-C₆-Alkyl und C₃-C₆-Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 6 Halogenatomen substituiert sind und gegebenenfalls einfach oder zweifach substituiert sind mit Hydroxyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₂-C₆-alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, 3-10gliedriges Heterocycloalkyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(NR')R'', wobei Aryl, Heteroaryl, Aryl-C₁-C₆-alkyl und Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl gegebenenfalls einfach oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sind mit R⁶ und

- 5 -

3-10gliedriges Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert ist mit R⁴,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom einen 4-7gliedrigen Ring, welcher
5 gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten aus der Gruppe bestehend aus:

Halogen, Nitril, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR',
10 -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆-Alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', wobei Aryl und Heteroaryl
15 gegebenenfalls einfach oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sind mit R⁶ und in welchem 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring gegebenenfalls eine oder mehrere Methylengruppen durch NH, NR', O oder S ersetzt sind,

R⁶ Halogen, Nitril, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, 3-10gliedriges Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR',
20 -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR',
25 -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆-Alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''

R' und R'' unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Halogenalkyl bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine
30 Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Stereoisomere,
35 Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

- 7 -

Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein, beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbarkeit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, 1-Methylpropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, n-Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1-Ethylbutyl und 2-Ethylbutyl. Bevorzugt sind: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Methylbutyl und Neopentyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielfhaft seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

- 5 Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielfhaft seien genannt: Ethinyl, n-Prop-1-in-1-yl, n-Prop-2-in-1-yl, n-But-2-in-1-yl und n-But-3-in-1-yl.

- Cycloalkyl steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Cyclopropyl, 10 Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Bevorzugt ist Cyclopentyl.

- Hydroxy-C₁-C₆-alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der Kette oder endständig eine Hydroxy-Gruppe als Substituenten trägt. Beispielfhaft seien genannt: Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 1-Hydroxy-1-methylethyl, 1,1-Dimethyl-2-hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl, 3- 15 Hydroxypropyl, 1-Hydroxy-2-methylpropyl, 2-Hydroxy-1-methylpropyl, 2-Hydroxy-2-methylpropyl, 1-Hydroxybutyl, 2-Hydroxybutyl, 3-Hydroxybutyl und 4-Hydroxybutyl. Bevorzugt sind: Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl und 3-Hydroxypropyl.

- Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, 1- 20 Methylpropoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, 1-Ethylpropoxy, 1-Methylbutoxy, 2-Methylbutoxy, 3-Methylbutoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein linearer oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, 1-Methylpropoxy, n-Butoxy und iso-Butoxy. Bevorzugt ist Methoxy.

- Hydroxy-C₂-C₆-alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen linearen oder verzweigten 25 Alkoxyrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der Kette oder endständig eine Hydroxy-Gruppe als Substituenten trägt. Beispielfhaft seien genannt: 2-Hydroxyethoxy und 2-Hydroxypropoxy. Bevorzugt ist 2-Hydroxyethoxy.

- Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Carbocyclus mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispielfhaft seien genannt: 30 Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy.

Heterocycloalkyl, Heterocyclyl bzw. Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit insgesamt 3 bis 10 Ringatomen, der ein oder zwei Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO₂ enthält. Beispielfhaft seien genannt: Azetidiny, Oxetanyl, Pyrro-

lidinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Dioxidothiomorpholinyl, Dihydroindolyl und Dihydroisoindolyl. Bevorzugt sind: Azetidiny, Oxetanyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien genannt: Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl. Bevorzugt ist Phenyl.

Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Oxathiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl und Triazinyl. Bevorzugt sind: Pyrazolyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl und Pyrimidinyl.

Der oben genannte monocyclische aromatische Heterocyclus ist gegebenenfalls mit Hydroxyl oder -SH substituiert, wobei Heteroaryl für alle möglichen tautomeren Formen steht. Beispielhaft seien genannt: 5-Oxo-4,5-dihydro-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 5-Oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl, 5-Thioxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 5-Oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2-Oxido-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl, 3-Oxo-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

Aryl-C₁-C₆-alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, der über einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen gebunden ist.

Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, der bis zu drei gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und über ein Ring-Kohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ring-Stickstoffatom verknüpft ist und der über einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen gebunden ist.

C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl steht in Rahmen der Erfindung für einen monocyclischen, gesättigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen, der über einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit der jeweils angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen gebunden ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor und Chlor.

Hydroxyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Hydroxy-Gruppe.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff "Behandlung" oder "behandeln" ein Hemmen, Verzögern, Aufhalten, Lindern, Abschwächen, Einschränken, Verringern, Unterdrücken, Zurückdrängen oder Heilen einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung, der Entfaltung, des Verlaufs oder des Fortschreitens solcher Zustände und/oder der Symptome solcher Zustände. Der Begriff "Therapie" wird hierbei als synonym mit dem Begriff "Behandlung" verstanden.

Die Begriffe "Prävention", "Prophylaxe" oder "Vorbeugung" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung synonym verwendet und bezeichnen das Vermeiden oder Vermindern des Risikos, eine Krankheit, ein Leiden, eine Erkrankung, eine Verletzung oder eine gesundheitliche Störung, eine Entfaltung oder ein Fortschreiten solcher Zustände und/oder die Symptome solcher Zustände zu bekommen, zu erfahren, zu erleiden oder zu haben.

Die Behandlung oder die Prävention einer Krankheit, eines Leidens, einer Erkrankung, einer Verletzung oder einer gesundheitlichen Störung können teilweise oder vollständig erfolgen.

Ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

wobei

X Kohlenstoff substituiert mit Wasserstoff,

5 Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R² substituiert sein kann,

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitril, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, -(C=O)CH₃,

R³ Wasserstoff oder Fluor,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, Butyl, Cyclopropyl oder 2,2,2-Trifluorethyl,

10 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-Fluorethyl, 2-Sulfamoyl-ethyl, 3-Sulfamoyl-propyl, (1*S*,2*R*)-2-Hydroxycyclopentyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, (1*S*,2*S*)-2-Hydroxycyclopentyl, (3*R*)-4-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl, (2*S*)-1-Hydroxybutan-2-yl, (2*R*)-1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl, 3-Hydroxybutan-2-yl, 2-Hydroxyethyl, 3,3,3-Trifluor-2-hydroxypropyl, 2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)ethyl, 1*H*-Tetrazol-5-ylmethyl, 2-(Methylsulfamoyl)ethyl, 3-Amino-3-oxopropyl, 3-(Methylamino)-3-oxopropyl, 2-Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl, (2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, (2*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl, (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, 3-(Methylsulfinyl)propyl, 2-(Methylsulfonyl)ethyl, 3-(Methylsulfonyl)propyl, 2-(*S*-Methylsulfonimidoyl)ethyl, (2*R*)-2-Hydroxypropyl, (2*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-(Isopropylsulfonyl)ethyl, (3-Methyloxetan-3-yl)methyl, (2*S*)-2-Hydroxypropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl

oder

25 R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, N-Methylpiperazinyl, 1-Oxidothiomorpholinyl, 1,1-Dioxidothiomorpholin-4-yl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-(Trifluormethyl)piperidin-4-yl, (3*R*)-3-Hydroxypiperidinyl, (2*S*)-2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)pyrrolidinyl, *N*-Methyl-L-prolinamidyl und L-Prolinamidyl

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

- 12 -

Auch Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)

wobei

X Kohlenstoff substituiert mit Wasserstoff,

Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R² substituiert sein kann,

5 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Nitril, Methoxy, Trifluormethyl,

R³ Wasserstoff oder Fluor,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl oder Cyclopropyl,

10 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Sulfamoylethyl, 3-Sulfamoylpropyl, (1*S*,2*R*)-2-Hydroxycyclopentyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, (1*S*,2*S*)-2-Hydroxycyclopentyl, (3*R*)-4-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl, (2*S*)-1-Hydroxybutan-2-yl, (2*R*)-1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl, 3-Hydroxybutan-2-yl, 2-Hydroxyethyl, 3,3,3-Trifluor-2-hydroxypropyl, 2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)ethyl, 1*H*-Tetrazol-5-ylmethyl, 2-(Methylsulfamoyl)ethyl, 3-Amino-3-oxopropyl, 3-(Methylamino)-3-oxopropyl, 2-Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl, (2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, (2*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl, (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, (2*R*)-2-Hydroxypropyl, (2*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl, 2-Methoxyethyl, 2-(Isopropylsulfonyl)ethyl, (3-Methyloxetan-3-yl)methyl, (2*S*)-2-Hydroxypropyl oder 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom,

20 Piperidiny, Pyrrolidiny, Morpholiny, 4-Hydroxypiperidiny, (3*R*)-3-Hydroxypiperidiny, (2*S*)-2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)pyrrolidiny, *N*-Methyl-L-prolinamidyl oder L-Prolinamidyl

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

25

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Verbindungen der Formel (I)

wobei

X Kohlenstoff substituiert mit Wasserstoff,

Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R² substituiert sein kann,

5 R² Wasserstoff, Fluor, Nitril, Methoxy oder Trifluormethyl,

R³ Wasserstoff oder Fluor,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Isopropyl,

10 R⁵ Wasserstoff, Ethyl, 2-Sulfamoyl-ethyl, (1*S*,2*R*)-2-Hydroxycyclopentyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, (1*S*,2*S*)-2-Hydroxycyclopentyl, (3*R*)-4-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl, (2*S*)-1-Hydroxybutan-2-yl, (2*R*)-1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl, 3-Hydroxybutan-2-yl, 2-Hydroxyethyl, 3,3,3-Trifluor-2-hydroxypropyl, 2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)ethyl, 1*H*-Tetrazol-5-ylmethyl, 2-(Methylsulfamoyl)ethyl, 3-Amino-3-oxopropyl, 3-(Methylamino)-3-oxopropyl, 2-Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl, (2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, (2*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl, (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, (2*R*)-2-Hydroxypropyl, (2*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl, 2-Methoxyethyl, 2-(Isopropylsulfonyl)ethyl, (3-Methyloxetan-3-yl)methyl, (2*S*)-2-Hydroxypropyl oder 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom

20 4-Hydroxypiperidinyl, (3*R*)-3-Hydroxypiperidinyl, (2*S*)-2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)pyrrolidinyl, *N*-Methyl-L-prolinamidyl oder L-Prolinamidyl

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

25 Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung die Verbindungen:

1. 17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
2. 17-(5-Methoxypyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
3. 17-[5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
4. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
5. 17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
6. 17-(5-Cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
7. 11β-Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
8. 11β-Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-sulfamoyl-ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

- carboxamid
9. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxycyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 10. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 11. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 12. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*R*)-3-(hydroxymethyl)butyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 13. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 14. [17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)keton
 15. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(hydroxymethyl)propyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 16. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*R*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 17. [17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl][(R)-3-hydroxypiperidin-1-yl]keton
 18. rel-17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 19. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-isopropylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 20. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*RS*)-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 21. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 22. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 23. 17-(3-Pyridyl)-*N*-(2-sulfamoyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 24. *N*-(2-Sulfamoyl)ethyl)-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 25. *N*-[2-(*N*-Methylsulfamoyl)ethyl]-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 26. *N*-(3-Amino-3-oxopropyl)-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 27. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[3-(methylamino)-3-oxopropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
 28. [17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl][(S)-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]keton
 29. 1-{[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl]carbonyl}-*N*-methyl-L-prolinamid
 30. 1-{[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl]carbonyl}-L-prolinamid

31. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-{2-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl}estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
32. *N*-Ethyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
33. *N*-[(*S*)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
34. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(3-hydroxypropyl)-*N*-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
35. *N*-[(*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-*N*-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
36. *N*-[(*R*)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
37. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(methylsulfinyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
38. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*R*)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
39. *N*-Ethyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
40. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(hydroxymethyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
41. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
42. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(isopropylsulfonyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
43. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
44. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
45. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*S*)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
46. 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
47. 17-(Pyrimidin-5-yl)-*N*-(2-sulfamoyl)ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid

und deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Substanzen basierend auf einem Estra-1,3,5(10),16-tetraen-Gerüst substituiert mit einem aromatischen Heterocyclus an Position 17.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren von AKR1C3. Im Gegensatz zu Abirateron, ein klinisch eingesetzter, steroidaler Cyp17A1 (Lyase) Inhibitor, der einen Pyridinring aufweist, wird Cyp17A1 von den erfindungsgemäßen Verbindungen bis zu einer Substanzkonzentration von 20 μ M nicht inhibiert. Die beanspruchten Verbindungen zeigen eine Inhibition von AKR1C3 *in vitro* (IC₅₀-Werte < 500 nM) und überwiegend sogar IC₅₀-Werte < 100 nM
- 10 (siehe Tabelle 1 und 2).

Darüber hinaus werden die mit AKR1C3 verwandten Enzyme AKR1C1, AKR1C2 und AKR1C4 durch die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht inhibiert.

Die hier beanspruchten, neuen AKR1C3 Inhibitoren zeigen im Vergleich zum bekannten AKR1C3 Inhibitor EM-1404 eine verbesserte wässrige Löslichkeit. Dadurch ist die Formulierbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen in wässrigen Applikationsmedien verbessert.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen unvorhersehbar ein wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur
10 Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren. Der Begriff „Behandlung“ im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt die Prophylaxe ein. Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als AKR1C3 Inhibitor erklären. Wie die Tabellen 1 (Beispiel 48, Inhibition von AKR1C3 in einem biochemischen Assay) sowie 2 (Beispiel 49, Inhibition von AKR1C3 in einem zellbasierten System)
15 zeigen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potente Inhibitoren des AKR1C3 Enzyms, wodurch sie in der Lage sind, die lokale Östradiolproduktion in endometrischen Läsionen zu blockieren. Zur Behandlung der Endometriose ist eine nebenwirkungsarme Therapie insbesondere bevorzugt, weswegen eine Selektivität der AKR1C3 Inhibitoren gegenüber dem steroidmetabolisierenden Enzym CYP17A1 (Lyase) wichtig ist. Die Daten zu ausgewählten erfindungsgemäßen Verbindungen in Tabelle 3 (Beispiel
20 50, Inhibierung humaner CYP17) zeigen, dass bis zu einer sehr hohen Konzentration von 20 µM keine Inhibition der CYP17A1 aufgetreten ist, die Verbindungen somit selektiv gegenüber der CYP17A1 sind. Neben der Selektivität gegenüber CYP17A1 ist die Selektivität gegenüber anderen Enzymen der AKR1C Familie wichtig, um ein günstiges Nebenwirkungsprofil zu erhalten, da die Enzyme AKR1C1, -2 und -4 ebenfalls an der Steroidsynthese beteiligt sind. Eine Inhibierung dieser Enzyme würde den Vorteil der
25 selektiven lokalen Inhibition der Östradiolsynthese wieder aufheben und könnte zu systemischen Veränderungen verschiedener Steroidhormone führen. Tabelle 4 (Beispiel 51, Inhibition von AKR1C1, -2 bzw. -4) zeigt für die erfindungsgemäße Verbindung 1, dass keine Inhibition dieser Enzyme vorliegt. Phenolphthalein, das als Positivkontrolle verwendet wurde, zeigt hingegen eine Inhibition der Enzyme. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher besonders zur Behandlung und/oder Prophylaxe der
30 Endometriose geeignet.

Desweiteren eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, der Dysmenorrhö, des Prostata Karzinoms, der Prostata Hyperplasie, der Akne, der Seborrhö, des Haarausfalls, der frühzeitigen
35 Geschlechtsreife, des polyzystischen ovariellen Syndroms, des Brustkrebses, des Lungenkrebses, des Endometriumkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms, des Blasenkarzinoms, der Non-Hodgkin-

Lymphome, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der Adipositas, oder des inflammatorischen Schmerzes geeignet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs), Estrogenrezeptor (ER) Antagonisten, Aromataseinhibitoren, 17 β -HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, GnRH-Agonisten und -Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektive Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgene, 5 α -Reduktase Inhibitoren, selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagene, Antigestagene, orale Kontrazeptiva, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1 α Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten, und Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs).

Beispielsweise können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit bekannten anti-hyperproliferativen, zytostatischen oder zytotoxischen Substanzen zur Behandlung von Krebserkrankungen kombiniert werden. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit einer Strahlentherapie und/oder einer chirurgischen Intervention eingesetzt werden.

Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft genannt:

- 131I-chTNT, Abarelix, Abiraterone, Aclarubicin, Aldesleukin, Alemtuzumab, Alitretinoin, Altretamin, Aminoglutethimid, Amrubicin, Amsacrin, Anastrozol, Arglabin, Arsentrioxidas, Asparaginase, Azacitidin, Basiliximab, RDEA 119, Belotecan, Bendamustin, Bevacizumab, Bexarotene, Bicalutamid, Bisantrene, Bleomycin, Bortezomib, Buserelin, Busulfan, Cabazitaxel,
- 5 Kalciumfolinat, Kalciumlevofolinat, Capecitabine, Carboplatin, Carmofur, Carmustin, Catumaxomab, Celecoxib, Celmoleukin, Cetuximab, Chlorambucil, Chlormadinon, Chlormethine, Cisplatin, Cladribin, Clodronsäure, Clofarabine, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabine, Dacarbazine, Dactinomycin, Darbepoetin alfa, Dasatinib, Daunorubicin, Decitabine, Degarelix, Denileukin difitox, Denosumab, Deslorelin, Dibrospidiumchlorid, Docetaxel, Doxifluridin,
- 10 Doxorubicin, Doxorubicin + Estron, Eculizumab, Edrecolomab, Elliptiniumazetat, Eltrombopag, Endostatin, Enocitabine, Epirubicin, Epirostanol, Epoetin alfa, Epoetin beta, Eptaplatin, Eribulin, Erlotinib, Estradiol, Estramustine, Etoposide, Everolimus, Exemestan, Fadrozole, Filgrastim, Fludarabin, Fluorouracil, Flutamid, Formestane, Fotemustine, Fulvestrant, Galliumnitrat, Ganirelix, gefitinib, Gemcitabine, Gemtuzumab, Glutoxim, Goserelin, Histamin Dihydrochlorid, Histrelin,
- 15 Hydroxycarbamid, I-125 Pellets, Ibandronicsäure, Ibritumomab Tiuxetan, Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Imiquimod, Improsulfan, Interferon alfa, Interferon beta, Interferon gamma, Ipilimumab, Irinotecan, Ixabepilon, Lanreotid, lapatinib, Lenalidomid, Lenograstim, Lentinan, Letrozol, Leuprorelin, Levamisol, Lisurid, Lobaplatin, Lomustine, Lonidamin, Masoprocol, Medroxyprogesterone, Megestrol, Melphalan, Mepitiostan, Mercaptopurin, Methotrexat, Methoxsalen,
- 20 Methyl minolevulinat, Methyltestosteron, Mifamurtid, Miltefosin, Miriplatin, Mitobronitol, Mitoguazone, Mitolactol, Mitomycin, Mitotane, Mitoxantron, Nedaplatin, Nelarabine, Nilotinib, Nilutamid, Nimotuzumab, Nimustine, Nitracrine, Ofatumumab, Omeprazol, Oprelvekin, Oxaliplatin, p53 Gentherapie, Paclitaxel, Palifermin, Palladium-103 Pellets, Pamidronicsäure, Panitumumab, Pazopanib, Pegaspargase, PEG-Epoetin beta (methoxy PEG-Epoetin beta), Pegfilgrastim,
- 25 Peginterferon alfa-2b, Pemetrexed, Pentazocin, Pentostatin, Peplomycin, Perfosfamid, Picibanil, Pirarubicin, Plerixafor, Plicamycin, Poliglusam, Polyestradiolphosphat, Polysaccharide-K, Porfimer Sodium, Pralatrexat, Prednimustine, Procarbazine, Quinagolid, Radium-223 Chlorid, Raloxifen, Raltitrexed, Ranimustine, Razoxane, Regorafenib, Risedronicsäure, Rituximab, Romidepsin, Romiplostim, Sargramostim, Sipuleucel-T, Sizofiran, Sobuzoxan, Sodium Glycididazol, Sorafenib,
- 30 Streptozocin, Sunitinib, Talaporfin, Tamibaroten, Tamoxifen, Tasonermin, Teceleukin, Tegafur, Tegafur + Gimeracil + Oteracil, Temoporfin, Temozolomid, Temsirolimus, Teniposid, Testosteron, Tetrofosmin, Thalidomid, Thiotepa, Thymalfasin, Tioguanin, Tocilizumab, Topotecan, Toremifen, Tositumomab, Trabectedin, Trastuzumab, Treosulfan, Tretinoin, Trilostan, Triptorelin, Trofosfamid, Tryptophan, Ubenimex, Valrubicin, Vandetanib, Vapreotid, Vemurafenib, Vinblastin, Vincristin,
- 35 Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin, Vorinostat, Vorozol, Yttrium-90 Mikroglasskugeln, Zinostatin, Zinostatin Stimalamer, Zoledronicsäure, Zorubicin.

- 19 -

Vorzugsweise betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere der folgenden Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe Androgenrezeptor-abhängiger proliferativer Erkrankungen:

LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) Agonisten,

5 LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) Antagonisten,

C(17,20)-Lyase-Inhibitoren,

5- α -Reduktase-Inhibitoren Typ I,

5- α -Reduktase-Inhibitoren Typ II,

gemischte 5- α -Reduktase-Inhibitoren Typ I/II,

10 α -Strahlung emittierende Radiopharmazeutika zur Behandlung von Knochenmetastasen, wie z.B. Radium-223 Chlorid,

Zytostatika,

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) –Kinase-Inhibitoren,

Antigestagene,

15 Antiestrogene,

EGF-Antikörper,

Estrogene oder

andere Androgenrezeptor Antagonisten,

Poly (ADP-ribose) Polymerase I Inhibitoren, oder

20 Bi-specific T-cell engagers (BiTE) gekoppelt an einem Zelloberflächenprotein wie zum Beispiel prostate-specific membrane antigen (PSMA).

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von

25 Arzneimitteln, insbesondere für die zuvor genannten Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die zuvor genannten Indikationen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

30

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die
5 erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln),
10 Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z. B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z. B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u. a. Injektions- und
15 Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z. B. Inhalationsarzneiformen (u. a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen,
20 Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate, intrauterine Spiralen, Vaginalringe oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen,
25 pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u. a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z. B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien
30 wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den
35 zuvor genannten Zwecken.

Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 - 100 mg/kg Körpergewicht je Tag betragen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, der Dysmenorrhö, des Prostata Karzinoms, der Prostata Hyperplasie, der Akne, der Seborrhö, des Haarausfalls, der frühzeitigen Geschlechtsreife, des polyzystischen ovariellen Syndroms, des Brustkrebses, des Lungenkrebses, des Endometriumkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms, des Blasenkarzinoms, der Non-Hodgkin-Lymphome, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der Adipositas, oder des inflammatorischen Schmerzes.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale, intrauterine und orale Applikation.

Eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich ausgehend vom literaturbekannten Methyl-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxylat (Steroids, **1995**, 60, 3, 299 – 306) herstellen (Syntheschema 1):

Die Umsetzung zum Intermediat 1 erfolgt durch die Verwendung von
5 Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder *N,N*-Bis[(trifluormethyl)sulfonyl]anilin in Gegenwart einer Base wie Pyridin, 2,6-Dimethylpyridin oder 2,6-Di-*tert*-butylpyridin oder in Gegenwart eines tertiärenamins wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin oder durch Verwendung von Alkalimetallhexamethylsilazanen oder Lithium-diisopropylamid (LDA) (J. Med. Chem., **1995**, 38, 2463 – 2471, J. Org. Chem., **1985**, 50, 1990 – 1992, JACS, **2009**
10 , 131, 9014 – 9019, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), **2001**, 334, 12, 373 – 374). Bevorzugt ist die Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Dichlormethan.

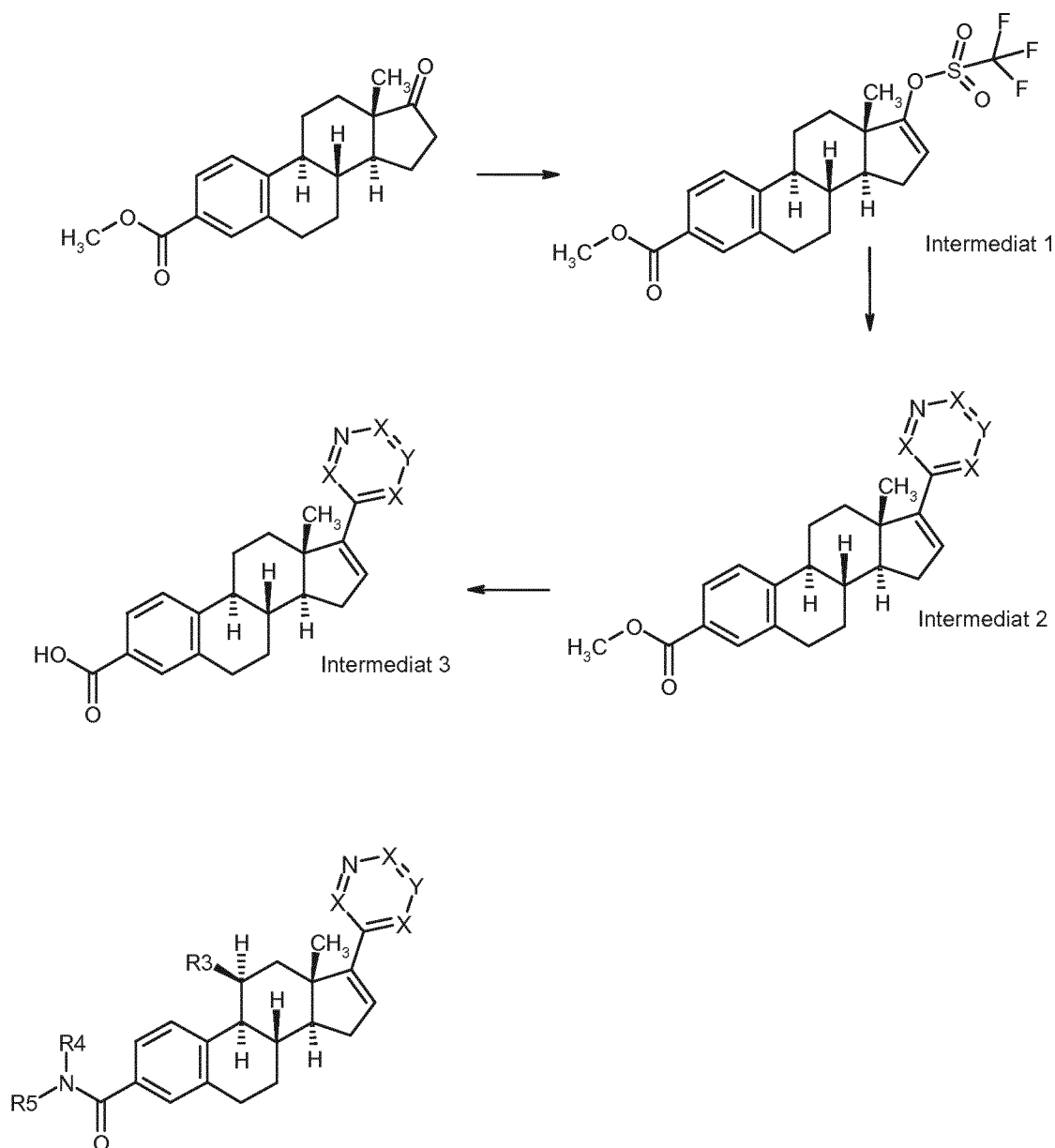
Die Herstellung der Intermediate 2 erfolgt mit Hilfe der dem Fachmann bekannten *Suzuki*-Reaktion.
15 Hierfür wird das Intermediat 1 mit einer stickstoffhaltigen aromatischen Boronsäure, einem Boronsäureester wie z. B. einem Boronsäurepinakolester, einem *MIDA* Boronat (D. M. Knapp et al. J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 6961) oder mit einem Trifluorboratsalz (G. A. Molander et al., J. Org. Chem. **2009**, 74, 973) umgesetzt. Als Katalysatoren kommen eine Vielzahl an palladiumhaltigen Katalysatoren in Betracht, wie zum Beispiel Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0),
20 Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-dichlorid oder [1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)-palladium(II) dichlorid (CAS 905459-27-0). Alternativ kann eine Palladiumhaltige Quelle wie zum Beispiel Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid oder Pd(dba)₂ in Kombination mit einem Phosphorhaltigen Liganden wie zum Beispiel Triphenylphosphin, SPhos (D. M. Knapp et al., J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 6961) oder RuPhos (G. A. Molander, J. Org. Chem.
25 **2009**, 74, 973) eingesetzt werden. Bevorzugt ist die Umsetzung mit Boronsäuren in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) oder [1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)palladium(II) dichlorid.

Die Herstellung der Intermediate 3 erfolgt durch Verseifung des Methylesters nach dem Fachmann bekannten Methoden. Hierfür wird das Intermediat 2 in einem Lösemittel wie Tetrahydrofuran (THF),
30 Methanol oder Dimethylsulfoxid (DMSO) oder in einer Mischung aus Methanol und THF mit Natronlauge oder einer wässrigen Lithiumhydroxidlösung versetzt. Gegebenenfalls wird erwärmt. Bevorzugt ist die Umsetzung in THF und Methanol in Gegenwart von Natronlauge oder wässriger Lithiumhydroxidlösung bei 40°C.

35 Die Herstellung der Beispielverbindungen erfolgt ausgehend von Intermediaten 3 durch eine Amidkupplung mit einem Amin. Für die Amidkupplung (Stufe A) kommen dem Fachmann bekannte Reagenzien wie zum Beispiel *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), *N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-

- N*'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) [CAS 25952-53-8] oder HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphonat in Frage. Zusätzlich können als Additive noch Reagenzien wie 1*H*-Benzotriazol-1-ol Hydrat (HOBt Hydrat [CAS 123333-53-9]) oder *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (DMAP) benutzt werden. Als Basen können zum Beispiel Pyridin,
- 5 Triethylamin oder Diisopropylethylamin verwendet werden. Bevorzugt ist die Umsetzung mittels EDC, HOBt Hydrat und Triethylamin. Für die Umwandlung des Carbonsäureesters in die Carbonsäure (Stufe B) können - falls es sich zum Beispiel um einen Methyl, Ethyl oder Benzylester handelt – Verseifungsmethoden verwendet werden, wie bei der Herstellung der Intermediate 3 beschrieben. Handelt es sich um einen Carbonsäure-*tert*-butylester, so kann dieser nach dem Fachmann bekannten
- 10 Methoden zur Carbonsäure umgewandelt werden wie zum Beispiel durch die Reaktion mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder Chloroform oder durch die Reaktion mit Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan. Die Reaktion mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan ist bevorzugt.

- 24 -

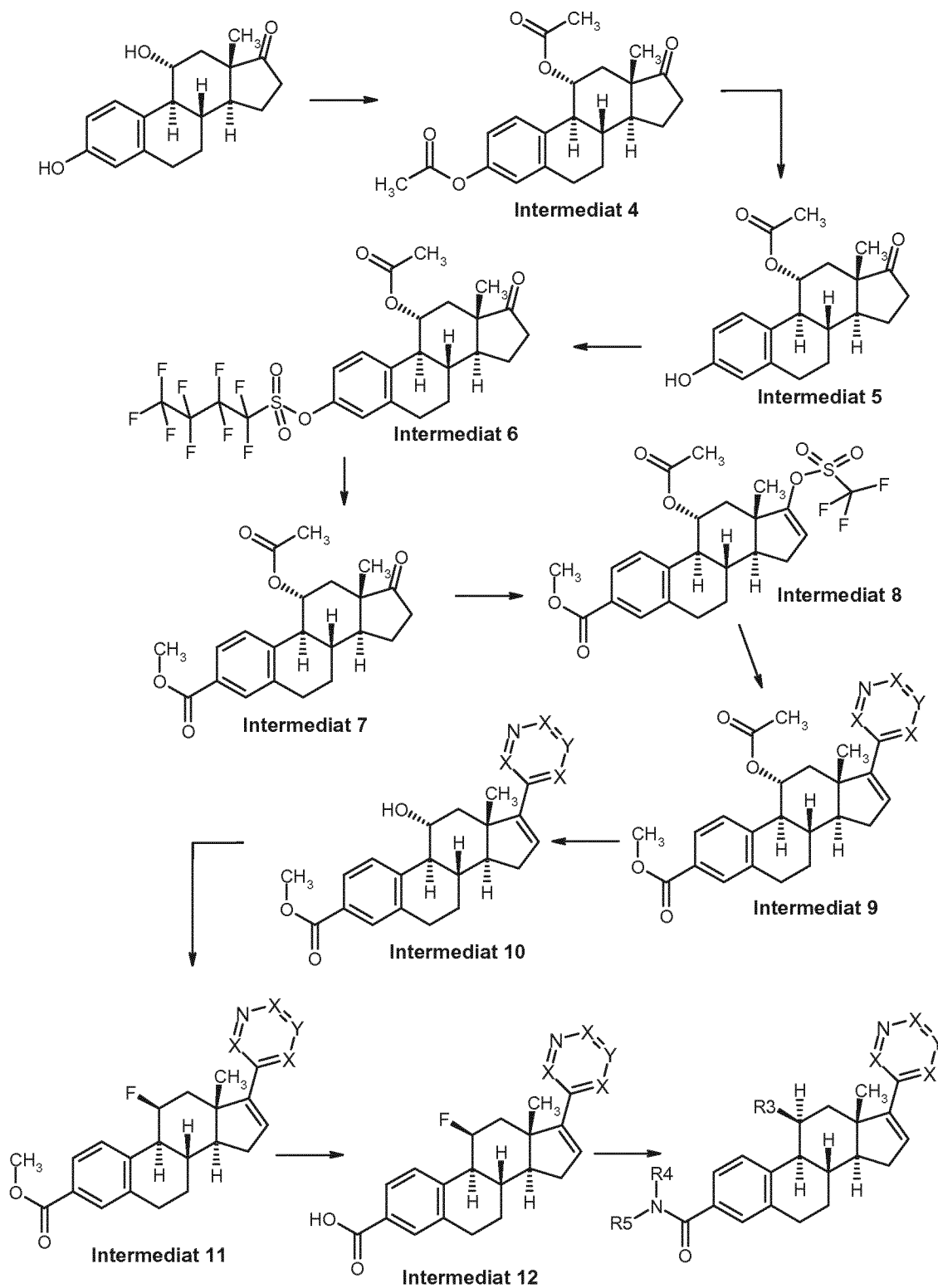


Syntheschema 1 (Herstellung einer Teilmenge der Beispielverbindungen mit R3 = H)

- 5 Eine Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) mit R5 = F und R6 = H lässt sich wie in Syntheschema 2 beschrieben herstellen:
 3,11 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (CAS 5210-15-1) wird mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Dichlormethan zu Intermediat 4 umgesetzt. Die Umwandlung in das Intermediat 5 erfolgt mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol.
- 10 Die Umsetzung von Intermediat 5 mit 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid und Kaliumcarbonat führt zu Intermediat 6, welches mit Palladium(II)acetat, 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan, Triethylamin in Methanol und DMSO in einem Autoklaven in einer

Kohlenmonoxidatmosphäre zu Intermediat 7 umgewandelt wird. Die Umsetzung zu Intermediat 8 erfolgt mit Methoden wie bei der Herstellung von Intermediat 1 beschrieben. Die Transformation von Intermediat 8 zu Intermediat 9 wird mit Methoden, wie bei der Herstellung von Intermediat 2 beschrieben, durchgeführt. Intermediat 9 wird mit Kaliumcarbonat in Methanol zu Intermediat 10
5 verseift. Die Transformation zum Intermediat 11 wird mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid in THF durchgeführt. Die Verseifung von Intermediat 11 zu Intermediat 12 erfolgt mit Bedingungen wie bei der Herstellung von Intermediat 3 beschrieben. Bevorzugt ist die Umsetzung in THF und Methanol in Gegenwart von wässriger Lithiumhydroxidlösung. Die Herstellung einer Teilmenge der Beispiolverbindungen ausgehend von
10 Intermediat 12 erfolgt analog zur Herstellung der Beispiolverbindungen ausgehend von Intermediat 3 wie in Syntheschema 1 beschrieben.

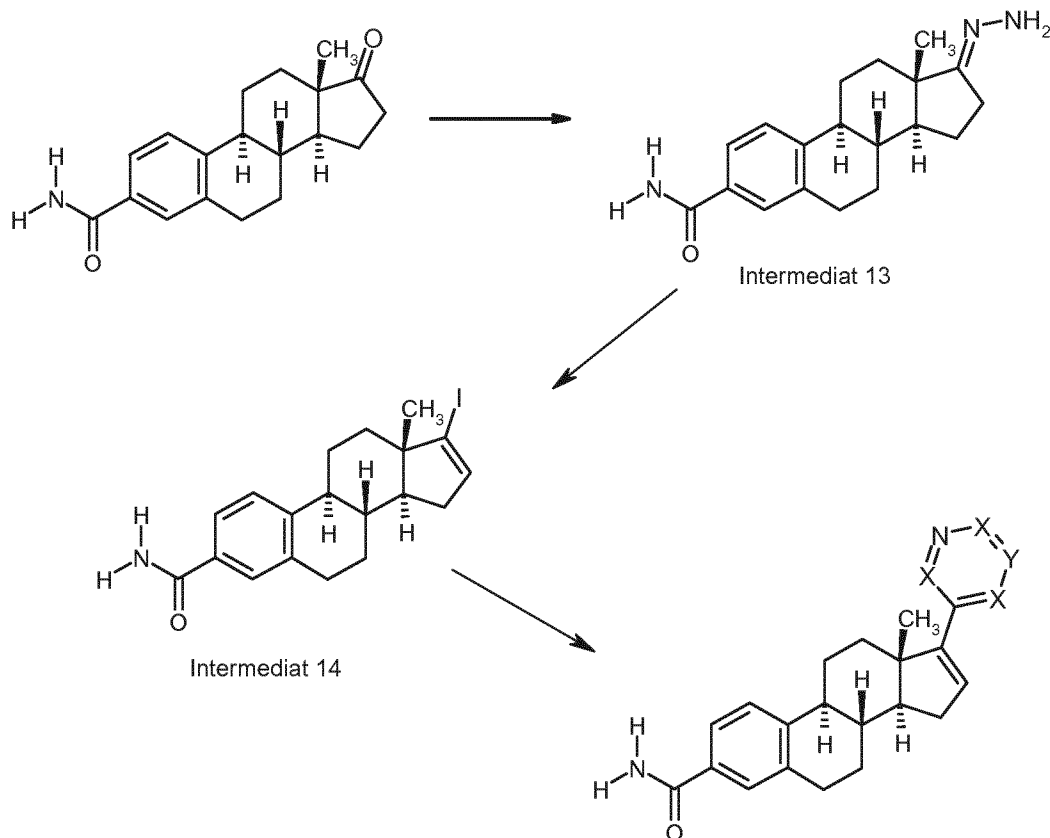
- 26 -



Syntheschema 2 (Herstellung einer Teilmenge der Beispielverbindungen mit R³ = F)

- 5 Eine weitere Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lässt sich wie in Syntheschema 3 verdeutlicht herstellen. Ausgehend von 17-Oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamid

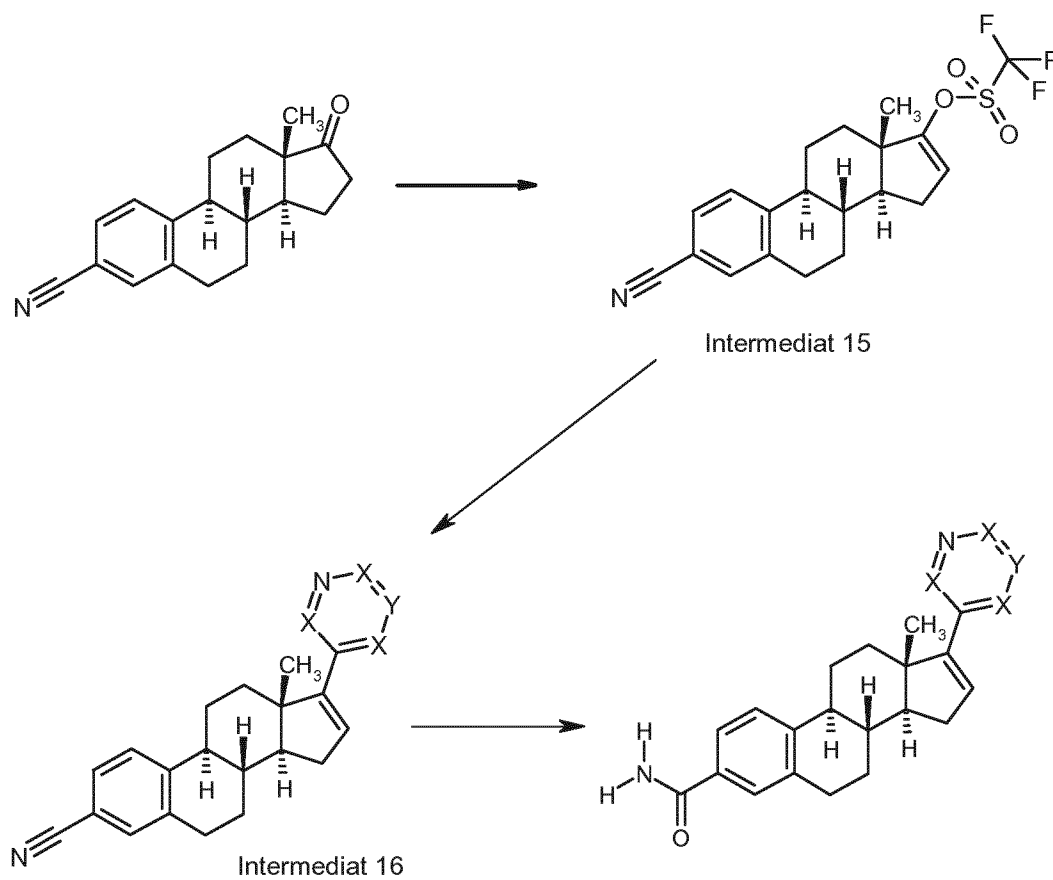
(E. Morera, G. Ortar, THL, 1998, 39, 2835 – 2838) erhält man Intermediat 13 durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat in Gegenwart von Hydrazinsulfat. Aus Intermediat 13 erhält man Intermediat 14 durch Umsetzung mit Iod in Dioxan in Gegenwart von Triethylamin. Intermediat 14 lässt sich dann mit Hilfe der Suzuki-Reaktion wie bei Syntheschema 1 beschrieben zu den Titelverbindungen umsetzen.



Syntheschema 3 (Herstellung einer Teilmenge der Beispielverbindungen der Formel (I))

- 10 Eine weitere Teilmenge der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lässt sich wie in Syntheschema 4 verdeutlicht herstellen. Ausgehend von 17-Oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carbonitril (Journal of the Chemical Society, 1964, 5889) erhält man Intermediat 15 wie bei der Herstellung von Intermediat 1 beschrieben. Intermediat 16 lässt sich dann mit Hilfe der Suzuki-Reaktion wie bei Syntheschema 1 beschrieben herstellen. Ausgehend von Intermediat 16 erhält man eine Teilmenge
- 15 der erfindungsgemäßen Verbindungen durch Umsetzung mit Natriumperborat Tetrahydrat in einem alkoholischen Lösemittel wie Methanol oder Ethanol (A. McKillop, D. Kemp, Tetrahedron, **1989**, 45, 11, 3299 - 3306. Die Umsetzung in Ethanol in der Mikrowelle ist bevorzugt.

- 28 -



Syntheschema 4 (Herstellung einer Teilmenge der Beispielverbindungen der Formel (I))

Abkürzungsverzeichnis Chemie

Abkürzungen und Akronyme:

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
NMP	1-Methylpyrrolidin-2-on
THF	Tetrahydrofuran
d. Th.	<u>der Theorie (bei Ausbeute)</u>
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
ES-MS	Elektrospray Massenspektrometrie
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _t	Retentionszeit
TFA	Trifluoressigsäure
Raumtemp.	Raumtemperatur

Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen

- 5 In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch präparative HPLC mit Hilfe eines Autopurifier-Gerätes der Firma Waters (Detektion der Verbindungen durch UV-Detektion sowie Elektrospray-Ionisation) in Kombination mit kommerziell erhältlichen, vorgepackten HPLC Säulen (zum Beispiel Säule XBridge (Firma Waters), C18, 5µm, 30 x 100mm) gereinigt. Als Lösemittelsystem wurde Acetonitril/Wasser mit Zusatz von Ameisensäure verwendet.
- 10 In einigen Fällen wurde folgende Methode für die präparative HPLC Trennung verwendet:

<i>System:</i>	Waters Autopurificationssystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Säule:</i>	XBridge C18 5µm 100x30 mm
<i>Lösemittel:</i>	A = H ₂ O + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%)
	B = Acetonitril
<i>Gradient:</i>	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
<i>Fluss:</i>	50 ml/min
<i>Temperatur:</i>	Raumtemp.
<i>Injektion:</i>	1 x 2.5 ml
<i>Detektion:</i>	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160–1000 m/z

Zum Entfernen des HPLC-Lösemittelgemisches wurde eine Gefriertrocknung oder eine Vakuumzentrifugation verwendet.

- 30 -

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Hierbei wurden vorgepackte Silica Gel Cartridges (zum Beispiel von der Firma Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) in Kombination mit dem Flashmaster II Chromatographiegerät (Argonaut/Biotage) und Chromatographielösemittel bzw. -gemische wie zum Beispiel Hexan, Ethylacetat sowie Dichlormethan und Methanol verwendet.

Strukturanalytik der erfindungsgemäßen Verbindungen:

In einigen Fällen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen durch LC-MS analysiert.

In einigen Fällen wurde folgende Analytikmethode (Methode 1) verwandt:

- 10 Instrument: Waters Acquity UPLC-MS SQD; Säule: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; Eluent A: Wasser + 0.1% Vol. Ameisensäure (99%), Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; Fluss 0.8 ml/min; Temperatur: 60 °C; Injektion: 2 µl; DAD scan: 210-400 nm

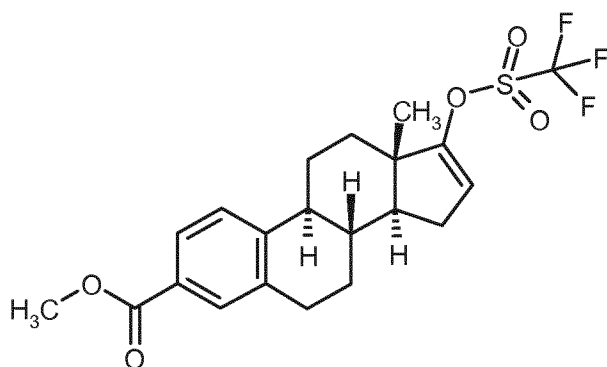
Bei den NMR-Daten der erfindungsgemäßen Verbindungen gelten folgende Bedeutungen:

s	Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quartett
quin	Quintett
m	Multiplett
br	breit
mc	Zentriertes Multiplett

Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Intermediat 1

Methyl-17-[[[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat



5

Zu einer Mischung aus 5.00 g (16.0 mmol) Methyl-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxylat (Steroids, **1995**, 60, 3, 299 – 306) in 100 ml Dichlormethan und 5.3 ml 2,6-Di-*tert*-butylpyridin wurden 3.2 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid getropft und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde die Mischung vorsichtig auf 250 ml gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, 40 min gerührt und die Phasen getrennt, gefolgt von einer zweimaligen Extraktion mit Dichlormethan. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Ausrühren mit Hexan betrug die Ausbeute 4.55 g der Titelverbindung als Feststoff.

10

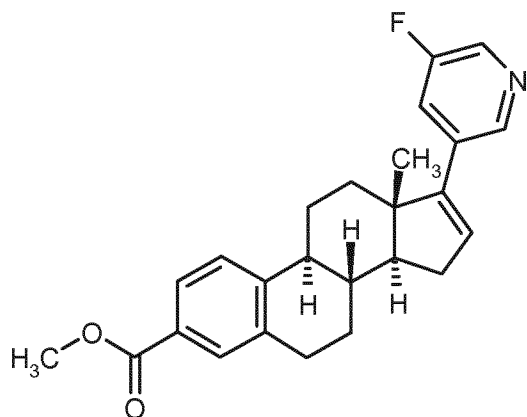
15

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.37 - 1.74 (m, 5H), 1.81 (td, 1H), 1.88 - 2.02 (m, 2H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.55 (m, 3H), 2.83 - 3.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.63 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 - 7.90 (m, 2H).

Intermediat 2-a

20

Methyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat



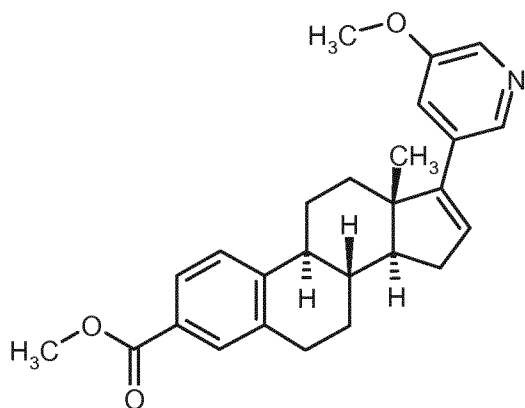
- 32 -

8.00 g (2.25 mmol) Methyl-17-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy}estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat und 3.55 g (1.4 Äquiv.) 5-Fluorpyridin-3-boronsäure wurden in 60 ml Toluol und 40 ml Ethanol vorgelegt. Dann wurden 1.53 g (2.0 Äquiv.) Lithiumchlorid, 24 ml 2M wässrige Natriumcarbonatlösung und 1.04 g (5 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 3.5 h auf 100°C erwärmt. Danach wurde Wasser addiert, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Kochsalzlösung gewaschen und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) betrug die Ausbeute 5.5 g (78% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.06 (s, 3H), 1.47 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.78 (m, 3H), 1.84 (td, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 2H), 2.35 - 2.51 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.10 (dd, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 8.36 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H).

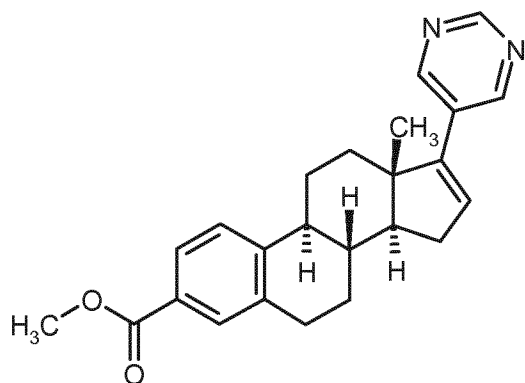
Intermediat 2-b

Methyl-17-(5-methoxypyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat



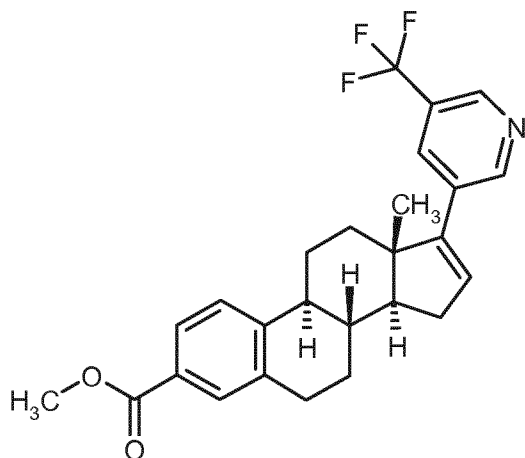
Analog zur Herstellung von Intermediat 2-a wurden 2.00 g (4.50 mmol) Intermediat 1 mit 0.96 g (1.4 Äquiv.) (5-Methoxypyridin-3-yl)boronsäure in Gegenwart von 260 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) bei 100°C über Nacht zu 1.4 g (76% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.05 (s, 3H), 1.43 - 1.60 (m, 1H), 1.62 - 1.89 (m, 4H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 2.30 - 2.53 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.00 - 6.08 (m, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.75 - 7.83 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

Intermediat 2-c**Methyl-17-(pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

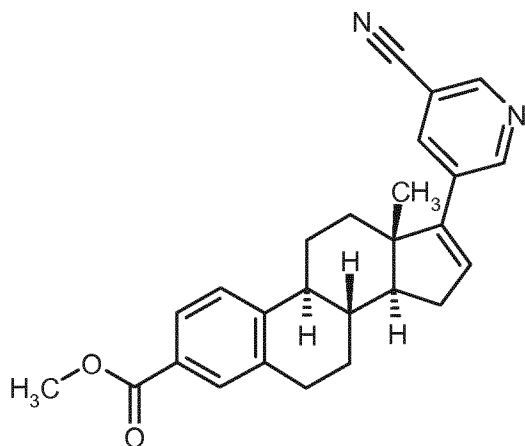
Analog zur Herstellung von Intermediat 2-a wurden 3.00 g (6.75 mmol) Intermediat 1 mit 1.17 g (1.4 Äquiv.) Pyrimidin-5-ylboronsäure in Gegenwart von 390 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) bei 100°C über Nacht zu 1.70 g (64% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.06 (s, 3H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 1.65 - 1.80 (m, 3H), 1.85 (td, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 2H), 2.36 - 2.53 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.14 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 8.76 (s, 2H), 9.09 (s, 1H).

Intermediat 2-d**Methyl-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

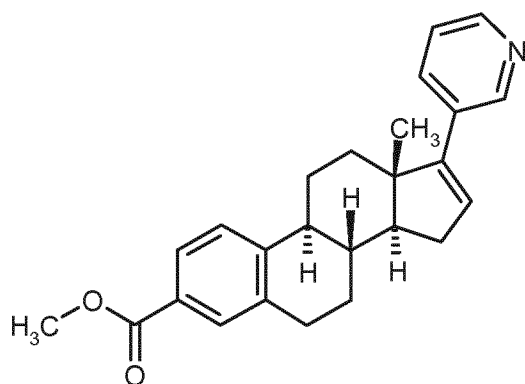
Analog zur Herstellung von Intermediat 2-a wurden 1.66 g (3.74 mmol) Intermediat 1 mit 1.00 g (1.4 Äquiv.) [5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]boronsäure in Gegenwart von 216 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) bei 100°C über Nacht zu 1.20 g (73% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.08 (s, 3H), 1.49 - 1.89 (m, 6H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.28 (m, 2H), 2.35 - 2.54 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.15 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.83 (s, 2H).

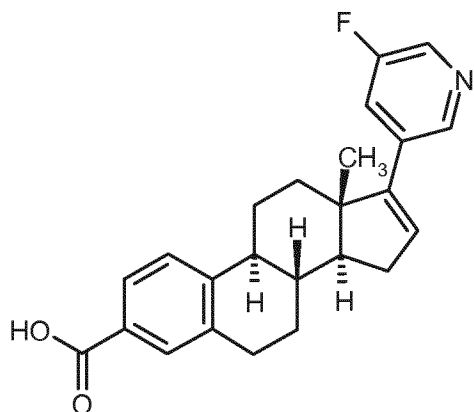
Intermediat 2-e**Methyl-17-(5-cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

Analog zur Herstellung von Intermediat 2-a wurden 650 mg (1.46 mmol) Intermediat 1 mit 216 mg
 5 (1.0 Äquiv.) (5-Cyanpyridin-3-yl)boronsäure in Gegenwart von 84 mg
 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) bei 120°C in der Mikrowelle (100 Watt) innerhalb von 90
 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) betrug
 die Ausbeute 109 mg Rohprodukt. C₂₆H₂₆N₂O₂ MS (ESIpos) gefundene Masse: 398.00.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 2.82 - 2.96 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.31 – 6.36
 10 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 2H), 8.27 (t, 1H), 8.85 – 8.89 (m, 2H).

Intermediat 2-f**Methyl-17-(3-pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

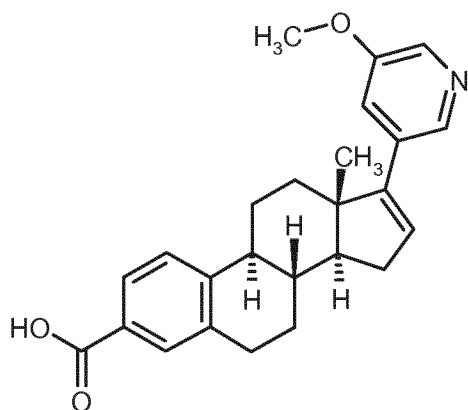
Analog zur Herstellung von Intermediat 2-a wurden 500 mg (1.13 mmol) Intermediat 1 mit 194 mg
 15 (1.4 Äquiv.) (5-Cyanpyridin-3-yl)boronsäure in Gegenwart von 39 mg
 Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid bei 100°C innerhalb von 18 h umgesetzt. Die
 Reaktionsmischung wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen
 eingengt. Die Ausbeute betrug 462 mg eines Rohproduktes. C₂₅H₂₇NO₂ MS (ESIpos) gefundene
 20 Masse: 373.00

Intermediat 3-a**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure**

372 mg (0.95 mmol) Intermediat 2-a wurden in 50 ml THF und 3 ml Methanol vorgelegt.

- 5 Anschließend wurde eine Lösung aus 120 mg Lithiumhydroxid in 3 ml Wasser addiert und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurden erneut 5 Äquiv. Lithiumhydroxid addiert, 24 h bei Raumtemp. gerührt und 18 h 40°C gerührt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung auf pH 4 angesäuert, Ethylacetat wurde zugesetzt, Feststoff abfiltriert. Nach Waschen des Feststoffes mit Ethylacetat und Wasser und Trocknen betrug die Ausbeute 153 mg
- 10 (43% d. Th.) der Titelverbindung. Die organische Phase des Filtrats wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen wurde ein Rückstand erhalten, der aus Diethylether ausgerührt wurde. Nach Trocknen wurden weitere 143 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 15 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 5H), 1.83 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.43 (m, 3H), 2.89 (dd, 2H), 6.27 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.58 - 7.72 (m, 3H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

Intermediat 3-b**17-(5-Methoxypyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure**

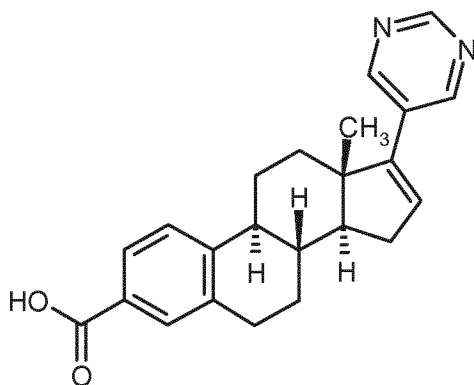
- 36 -

Eine Lösung aus 1.4 g (3.47 mmol) Methyl-17-(5-methoxypyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat in 30 ml THF, 4 ml Methanol und 8.7 ml 2M Natronlauge wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt und dann für 8.5 h auf 40°C erwärmt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt, angesäuert mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen und eingeeengt. Nach Ausrühren des Rohproduktes mit Ether betrug die Ausbeute 1.2 g (89% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 (s, 3H), 1.34 - 1.81 (m, 5H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.03 - 2.19 (m, 2H), 2.21 - 2.43 (m, 3H), 2.89 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

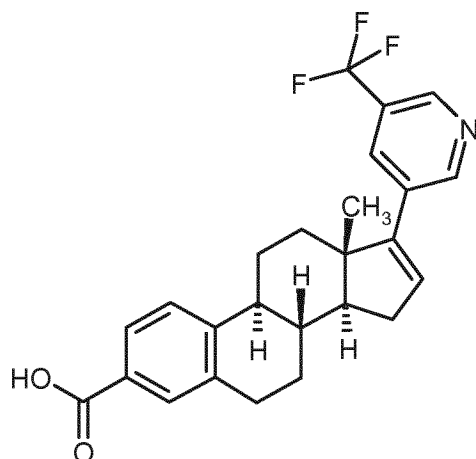
Intermediat 3-c

17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure

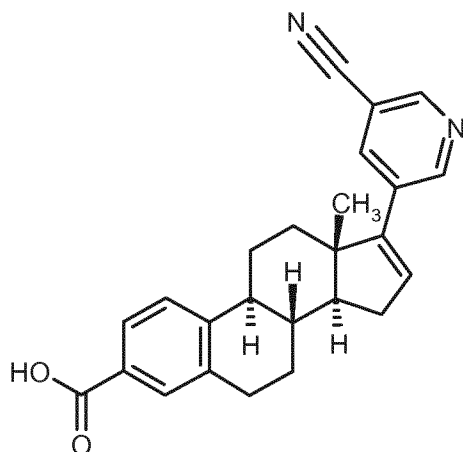


Eine Mischung aus 1.70 g (4.54 mmol) Methyl-17-(pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat, 40 ml THF, 11.3 ml 2M Natronlauge und 5 ml Methanol wurde bei Raumtemp. über Nacht, dann 8.5 h bei 40°C und dann über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde mit Wasser verdünnt, angesäuert mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 und Ethylacetat zugegeben. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Die Ausbeute betrug 1.3 g (79% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.39 - 1.79 (m, 5H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 2H), 2.26 - 2.44 (m, 3H), 2.89 (dd, 2H), 6.28 - 6.33 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 2H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.7 (br. s., 1H).

Intermediat 3-d**17-[5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure**

- 1.2 g Methyl-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat wurden in 12 ml THF vorgelegt, und eine Lösung aus 0.23 g Lithiumhydroxid in 12 ml Wasser addiert und bei 40°C über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt, angesäuert mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH = 4 und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, eingeeengt und mit Diethylether ausgerührt. Ausbeute: 850 mg der Titelverbindung als Feststoff.
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.37 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.69 (m, 3H), 1.76 (td, 1H), 1.86 - 1.95 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.27 - 2.44 (m, 3H), 2.90 (dd, 2H), 6.36 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.82 - 8.86 (m, 1H), 8.90 (d, 1H), 12.7 (br. s., 1H).

Intermediat 3-e**17-(5-Cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure**

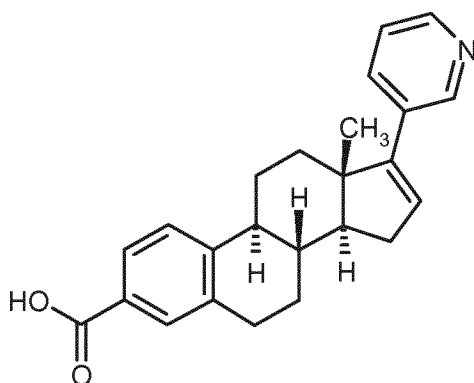
Analog wurden 105 mg Methyl-17-(5-cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat mit Lithiumhydroxid in THF und Methanol umgesetzt. Nach Reinigung durch präparative HPLC (Acetonitril/Wasser/Ameisensäure) betrug die Ausbeute 27 mg der Titelverbindung.

- 38 -

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.35 – 1.81 (m, 6H), 1.84 – 1.96 (m, 1H), 2.06 – 2.21 (m, 2H), 2.25 – 2.50 (m, zum Teil verdeckt durch DMSO Signal), 2.83 – 2.95 (m, 2H), 6.34 (br. s., 1H), 7.36 (d, 1H), 7.58 – 7.70 (m, 2H), 8.27 (t, 1H), 8.83 – 8.90 (m, 2H), 12.7 (s).

5 Intermediat 3-f

17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure



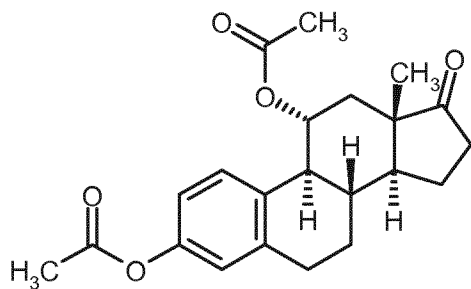
Eine Mischung aus 462 mg Methyl-17-(3-pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat, 3.1 ml 2M Natronlauge, 4 ml THF und 1 ml Methanol wurde bei 40°C 18 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt, angesäuert mit zehnpromzentiger Zitronensäurelösung auf pH 4 und mit Ethylacetat versetzt. Danach wurde der unlösliche Feststoff abfiltriert, mit Wasser und Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 375 mg (84% d. Th.) eines Feststoffes. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

MS (ESIpos) gefundene Masse: 359.00.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 – 1.78 (m, 5H), 1.81 – 1.97 (m, 1H), 2.02 – 2.19 (m, 2H), 2.19 – 2.44 (m, 4H), 2.83 – 2.96 (m, 2H), 6.09 – 6.15 (m, 1H), 6.03 – 6.24 (m, 1H), 7.29 – 7.40 (m, 2H), 7.57 – 7.68 (m, 2H), 7.77 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H).

Intermediat 4

17-Oxoestra-1,3,5(10)-trien-3,11 α -diyl-diacetat



Zu einer Lösung aus 10.0 g (34.9 mmol) 3,11 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 100 ml Dichlormethan wurden bei Raumtemp. 13.2 ml (4.0 Äquiv.) Essigsäureanhydrid zugetropft und das Reaktionsgemisch auf 5°C abgekühlt. Danach wurden 14.1 ml Pyridin zugetropft und 10 min auf Raumtemp. abgekühlt und 4 h gerührt. Danach wurde eine Spatelspitze DMAP addiert und 72 h bei

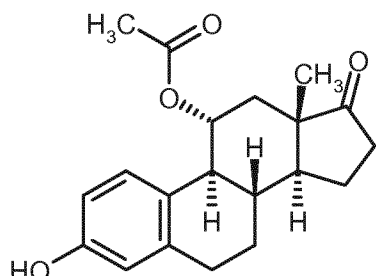
- 39 -

Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf 500 ml Wasser aufgegossen, die Phasen getrennt, mit Dichlormethan extrahiert, mit 1M Salzsäure, Wasser, Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 12.9 g (99% d. Th.) eines weißen Feststoffes.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.81 (s, 3H), 1.29 (t, 1H), 1.43 - 1.72 (m, 4H), 1.79 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.25 (m, 3H), 2.42 - 2.57 (m, überlagert durch DMSO Signal), 2.76 (t, 2H), 5.26 (td, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 6.97 (d, 1H).

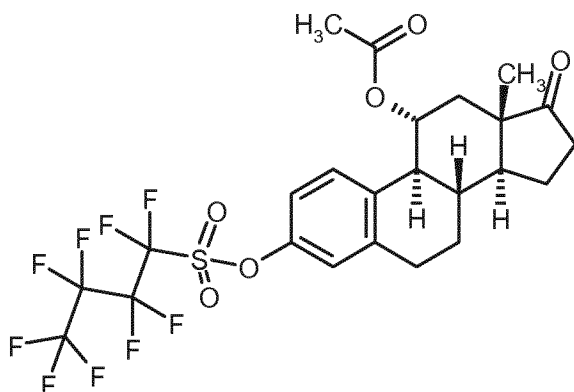
Intermediat 5

3-Hydroxy-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11α-yl-acetat



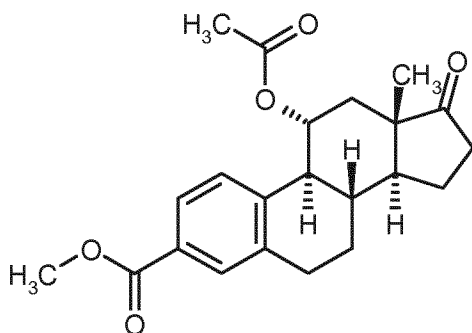
12.9 g (34.7 mmol) 17-Oxoestra-1,3,5(10)-trien-3,11α-diyl-diacetat in 100 ml Methanol wurden mit 14.6 g (5 Äquiv.) Natriumhydrogencarbonat versetzt und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde mit 100 ml Wasser und 1 ml 1M Salzsäure versetzt und 30 min gerührt. Danach wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert. Dabei sammelte sich in der organischen Phase ein Feststoff, der abgesaugt und getrocknet wurde. Ausbeute: 3.74 g (33% d. Th.) der Titelverbindung. Zusätzlich wurden 6.39 g (56% d. Th.) der Titelverbindung isoliert durch Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, Trocknen über Natriumsulfat, Einengen, Ausrühren des Rückstandes aus Ethylacetat, Absaugen und Trocknen im Vakuum.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.79 (s, 3H), 1.25 (t, 1H), 1.36 - 1.69 (m, 4H), 1.75 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 2.18 (m, 5H), 2.34 - 2.43 (m), 2.68 (t, 2H), 5.16 (td, 1H), 6.43 - 6.55 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

Intermediat 6**3-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl)sulfonyl]oxy]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -yl-acetat**

Eine Lösung aus 10.1 g (31 mmol) 3-Hydroxy-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -yl-acetat in 20 ml THF wurde mit 12.8 g (3 Äquiv.) Kaliumcarbonat und 6.5 ml (1.2 Äquiv.) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid versetzt und 4 h unter Rückfluss erhitzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurden erneut 1 ml 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid zugesetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung versetzt, 20 min gerührt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml Wasser und zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) betrug die Ausbeute 18.1 g (96% d. Th.) 3-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl)sulfonyl]oxy]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -yl-acetat.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.85 (s, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.47 - 1.76 (m, 4H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 2.03 - 2.25 (m, 5H, enthält s bei 2.06 ppm), 2.41 - 2.47 (m), 2.59 (t, 1H), 2.77 - 2.95 (m, 2H), 5.29 (td, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 2H).

Intermediat 7**Methyl-11 α -acetoxy-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxylat**

10.0 g (16.4 mmol) 3-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl)sulfonyl]oxy]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -yl-acetat, 230 mg (6 mol%) Palladium(II)acetat und 440 mg (6 mol%) 1,3-

- 41 -

Bis(diphenylphosphino)propan wurden unter Argon in einem Autoklaven vorgelegt und mit 36 ml Methanol, 54 ml DMSO und 6 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Kohlenmonoxid gespült und bei 7.5 bar Kohlenmonoxiddruck 30 min bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde der Autoklav entspannt, evakuiert und bei 6.8 bar Kohlenmonoxiddruck bei 70°C 3.5 h gerührt.

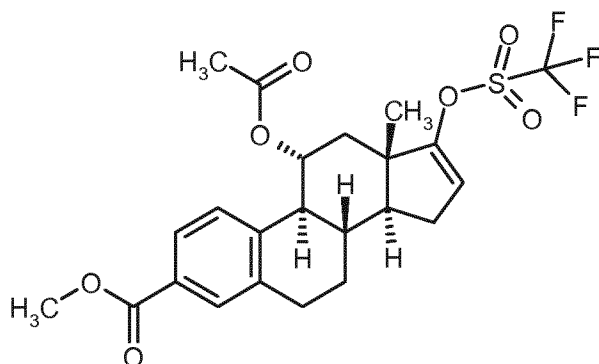
5 Danach wurde eingengt, und der Rückstand wurde in Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1M Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) betrug die
10 Ausbeute 5.96 g (98% d. Th.) der Titelverbindung als Feststoff.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.81 (s, 3H), 1.29 (t, 1H), 1.40 - 1.76 (m, 4H), 1.78 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.21 (m, 5H, enthält s bei 2.03 ppm), 2.37 - 2.52 (m, verdeckt durch DMSO Signal), 2.59 (t, 1H), 2.72 - 2.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.29 (td, 1H), 5.23 - 5.38 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H).

15

Intermediat 8

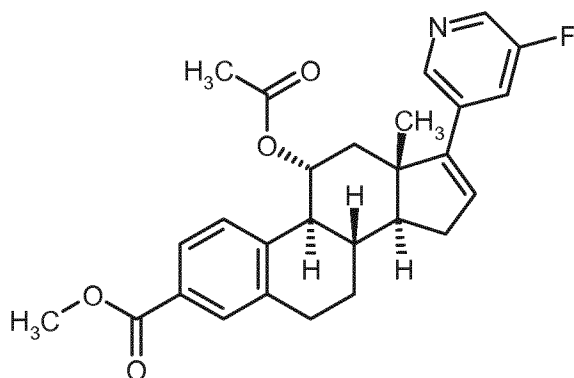
Methyl-11 α -acetoxy-17-[(trifluormethyl)sulfonyl]oxy}estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat



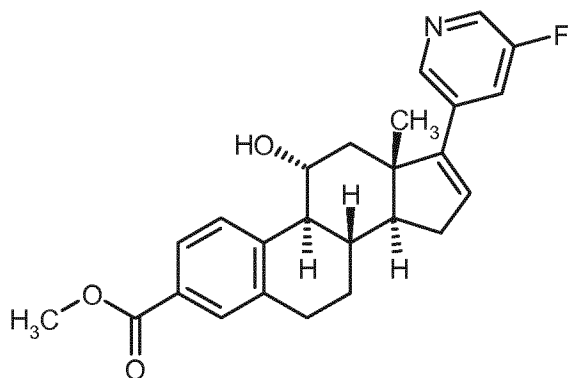
2.96 g (7.99 mmol) Methyl-11 α -acetoxy-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxylat wurden analog zur
20 Herstellung von Intermediat 1 zu 5.13 g der Titelverbindung als Rohprodukt (enthielt noch 2,6-Di-*tert*-butylpyridin) umgesetzt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.93 (s, 3H), 1.41 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.16 (m, 5H, enthält s bei 2.03 ppm), 2.16 - 2.40 (m, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.74 - 2.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.34 (td, 1H), 5.75 - 5.82 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 2H).

25

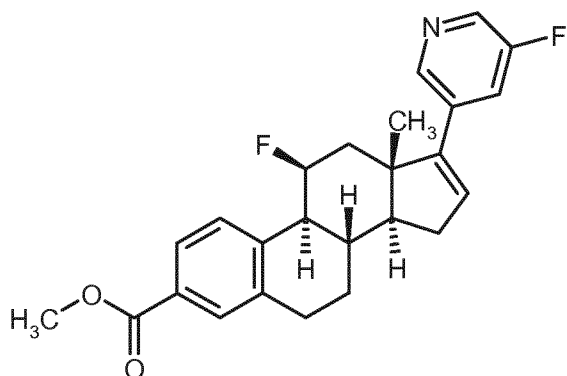
Intermediat 9**Methyl-11 α -acetoxy-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

2.50 g (4.98 mmol) Methyl-11 α -acetoxy-17-[[trifluormethyl)sulfonyl]oxy}estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat wurden mit 981 mg (1.4 Äquiv.) 5-Fluorpyridin-3-boronsäure in Gegenwart von 170 mg (5 mol%) [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)palladium(II)dichlorid (PEPPSI™-IPr, CAS 905459-27-0) analog zu Intermediat 2-a innerhalb von 5 h bei Rückflusstemperatur umgesetzt. Ausbeute: 2.62 g der Titelverbindung als Rohprodukt.

10 Intermediat 10**Methyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-11 α -hydroxyestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

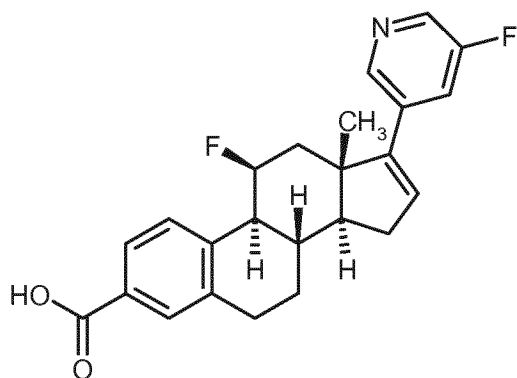
Zu 2.62 g (5.83 mmol) Methyl-11 α -acetoxy-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat in 40 ml Methanol wurden 4.0 g (5 Äquiv.) Kaliumcarbonat gegeben und die Mischung wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit Wasser und 1M Salzsäure verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) betrug die Ausbeute 1.19 g (50% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 0.95 (s, 3H), 1.40 - 1.61 (m, 3H), 2.78 - 2.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06 - 4.21 (m, 1H), 4.79 - 4.92 (m, 1H), 6.26 (br. s., 1H), 7.59 - 7.74 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 2H).

Intermediat 11**Methyl-11 β -fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat**

Zu einer eiskalten Lösung aus 531 mg (3.49 mmol) Methyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-11 α -hydroxyestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat in 15 ml THF wurden 0.52 ml (1.65 Äquiv.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en und 0.58 ml (1.5 Äquiv.) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid getropft und es wurde unter Eisbadkühlung 3 h gerührt. Danach wurde eingengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Die Ausbeute betrug 747 mg (84% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 2.86 – 2.97 (m, 2H), 5.57 – 5.83 (m, 1H), 6.26 – 6.32 (m, 1H), 7.45 – 7.53 (m, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 3H), 8.39 - 8.53 (m, 2H).

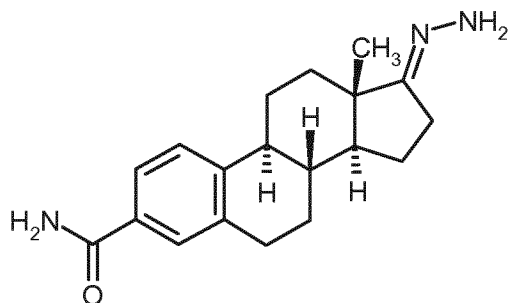
Intermediat 12**11 β -Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure**

Eine Mischung aus 862 mg (2.11 mmol) Methyl-11 β -fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxylat in 10 ml THF wurde mit 5 ml Methanol und 442 mg Lithiumhydroxid Monohydrat in 5 ml Wasser versetzt und bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 10%iger wässriger Zitronensäurelösung auf pH = 4 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 498 mg (60% d. Th.) eines weißen Feststoffes.

- 44 -

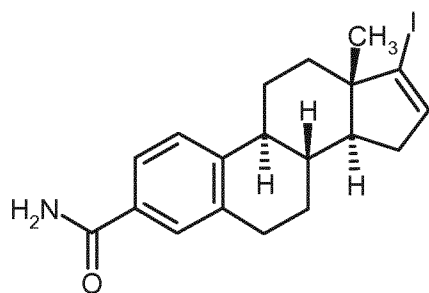
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.19 (s, 3H), 1.44 - 1.59 (m, 1H), 1.80 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.59 (td, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.86 - 3.00 (m, 2H), 5.66 - 5.80 (m, 1H), 6.32 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (t, 1H).

5

Intermediat 13**17-Hydrazonoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamid**

Zu 3.34 g (11.2 mmol) 17-Oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamid (E. Morera, G. Ortar, THL, 1998, 39, 2835 - 2838) in 70 ml Ethanol gab man 3.65 g Hydrazinhydrat und 9 mg Hydrazinsulfat gelöst in 3 ml Wasser und rührte 4 Tage bei Raumtemp.. Danach wurde auf 200 ml Eiswasser aufgegossen und 40 min gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute: nach Trocknen im Vakuum 3.07 g (88% d. Th.) der Titelverbindung.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.76 (s, 3H), 1.15 - 1.55 (m, 6H), 1.75 - 1.99 (m, 3H), 2.01 - 2.41 (m, 4H), 2.75 - 2.96 (m, 2H), 5.32 (br. s., 2H), 7.16 (br. s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.49 - 7.64 (m, 2H), 7.80 (br. s., 1H).

Intermediat 14**17-Iodestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

3.07 g (9.56 mmol) 17-Hydrazonoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamid wurden in 65 ml Dioxan vorgelegt und 11 ml Triethylamin zugegeben. Innerhalb von 30 min wurden 10.0 g (4.0 Äquiv.) Iod addiert und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf 10%ige Natriumsulfit-Lösung aufgegossen, 40 min gerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Es wurden 3.23 g eines braunen Feststoffs (Rohprodukt) erhalten.

20

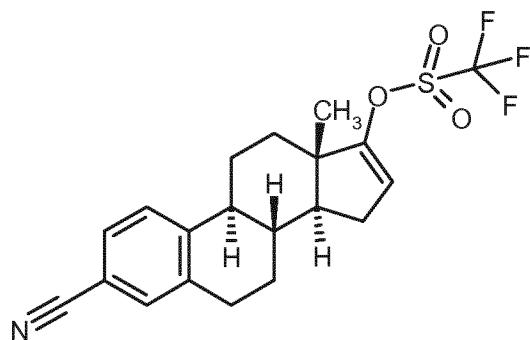
25

- 45 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 0.67 (s, 3H), 1.81 – 1.91 (m, 1H), 1.94 – 2.09 (m, 1H), 2.12 – 2.35 (m), 2.79 – 2.95 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 7.29 (d, 1H), 7.48 – 7.63 (m, 2H), 7.81 (br. s., 1H).

5 Intermediat 15

3-Cyanestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-yl-trifluormethansulfonat

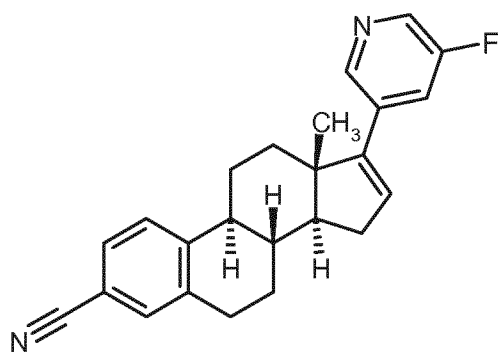


Zu einer Lösung aus 1.50 g (5.37 mmol) 17-Oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carbonitril (Journal of the Chemical Society, 1964, 5889) in 34 ml Dichlormethan wurden 2.4 ml 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (2 Äquiv.) und 1.1 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft. Danach wurde 22 h bei Raumtemp. gerührt, vorsichtig auf 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung aufgegossen, 45 min gerührt und die organischen Phasen abgetrennt. Danach wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Feststoff wurde mit Hexan ausgerührt. Ausbeute: 1.51 g der Titelverbindung als Rohprodukt.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 5.61 – 5.67 (m, 1H), 7.32 – 7.47 (m, 3H).

20 Intermediat 16-a

17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitril



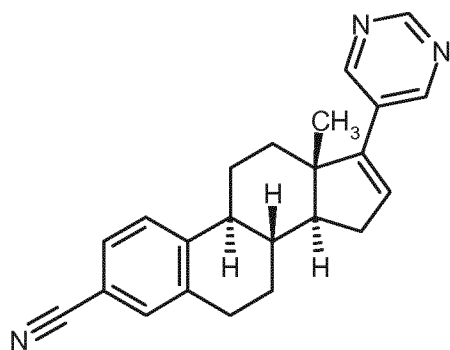
- 46 -

Eine Mischung aus 400 mg (0.97 mmol) 3-Cyanestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-yl-trifluormethansulfonat, 192 mg (1.4 Äquiv.) 5-Fluorpyridin-3-boronsäure, 4 ml Toluol, 3 ml Ethanol, 82 mg Lithiumchlorid und 1.3 ml 2M wässriger Natriumcarbonatlösung wurde mit 56 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ versetzt und 60 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Danach wurde über Celite filtriert, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel betrug die Ausbeute 162 mg (47% d. Th.) eines Feststoffes. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2$ MS (ESIpos) gefundene Masse: 358.00.

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.06 (s, 3H), 1.43 - 1.90 (m), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 2.11 - 2.28 (m, 2H), 2.31 - 2.53 (m, 3H), 2.95 (dd, 2H), 6.10 (br. s., 1H), 7.32 - 7.52 (m, 4H), 8.35 (d, 1H), 8.47 (s, 1H).

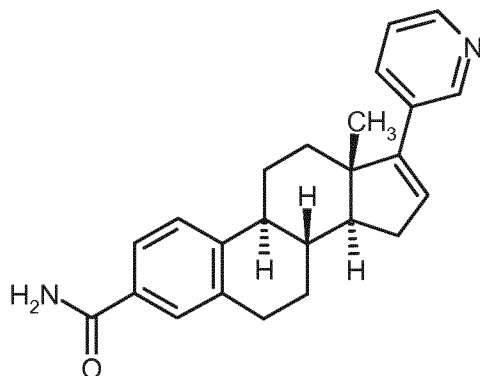
15 Intermediat 16-b

17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitril



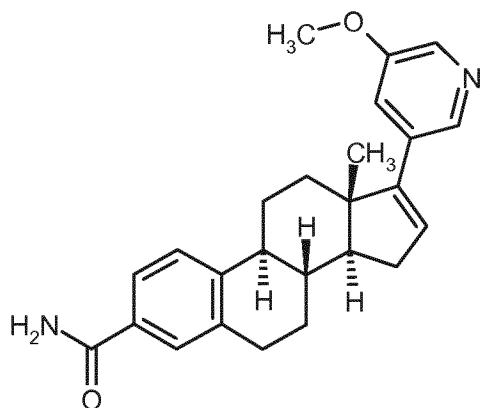
Analog zur Herstellung von Intermediat 16-a wurden 400 mg (0.97 mmol) 3-Cyanestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-yl-trifluormethansulfonat mit 169 mg Pyrimidin-5-boronsäure umgesetzt. Ausbeute: 101 mg der Titelverbindung als Rohprodukt. MS (ESIpos) gefundene Masse: 341.00.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 6.11 - 6.20 (m, 1H), 8.72 - 8.80 (2H), 9.07 - 9.14 (1H).

Beispiel 1**17-(Pyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Eine Mischung aus 150 mg (0.37 mmol) 17-Iodestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid, 63 mg (0.52 mmol) Pyridin-3-boronsäure, 31 mg Lithiumchlorid, 1.5 ml Toluol, 493 Microliter 2M Natriumcarbonatlösung und 1 ml Ethanol wurde mit 13 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid versetzt und in der Mikrowelle 90 min bei 120°C / 100 Watt erhitzt. Danach wurde filtriert, die Phasen getrennt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstandes durch präparative HPLC (Acetonitril/Wasser/Ameisensäure) wurden 9 mg eines Feststoffes erhalten. UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 0.94 min, gefundene Masse ESI(+) 358.20.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ausgewählte Signale): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 6H), 1.91 (d, 1H), 2.02 - 2.20 (m, 2H), 2.87 (d, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 2H), 7.50 - 7.64 (m, 2H), 7.70 - 7.97 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.59 (s, 1H).

Beispiel 2**17-(5-Methoxypyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog wurden 100 mg (0.24 mmol) 17-Iodestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid und 53 mg (1.4 Äquiv.) 5-Methoxypyridin-3-boronsäure mit 14 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als

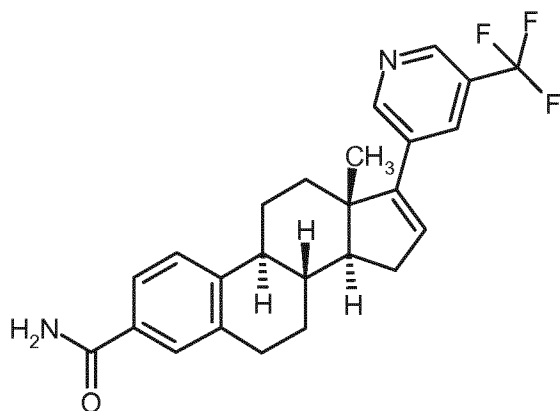
- 48 -

Katalysator zu 7 mg der Titelverbindung umgesetzt. UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.24$ min, gefundene Masse ESI(+) 388.22.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.99 (s, 3H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 2H), 2.20 - 2.37 (m, 2H), 2.79 - 2.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.16 (s., 1H), 7.16 (br. s., 1H), 7.20 - 7.33 (m), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.80 (br. s., 1H), 8.16 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

Beispiel 3

17-[5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



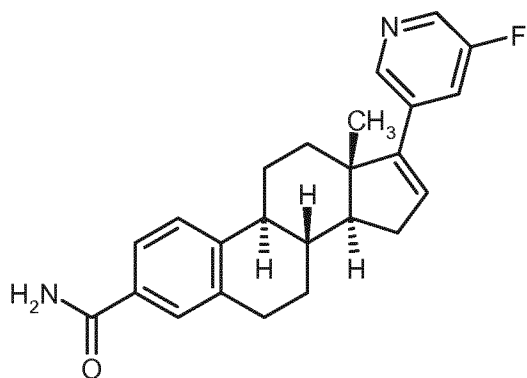
Analog wurden 150 mg (0.37 mmol) 17-Iodestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid und 141 mg (1.4 Äquiv.) 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(trifluormethyl)pyridin mit 21 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator zu 31 mg (20% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.42$ min, gefundene Masse ESI(+) 426.19.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.01 (s, 3H), 1.38 - 1.68 (m), 1.75 (td, 1H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.22 - 2.44 (m), 2.79 - 3.01 (m, 2H), 6.36 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 8.04 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.87 - 8.95 (m, 1H).

Beispiel 4

17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid

Herstellungsmethode A



- 49 -

700 mg (1.85 mmol) 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure wurden in 15 ml 2-Methyltetrahydrofuran und 2 ml NMP vorgelegt, 1,1'-Carbonyldiimidazol und Imidazol Hydrochlorid wurden zuaddiert und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 4.4 ml 25%ige
5 Salzsäurelösung, Wasser und Ethylacetat versetzt und 10 min gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 406 mg (58% d. Th.) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 5H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.44 (m, 3H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 6.23 - 6.30 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.54 - 7.72 (m, 3H), 7.82 (br. s., 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H).

10

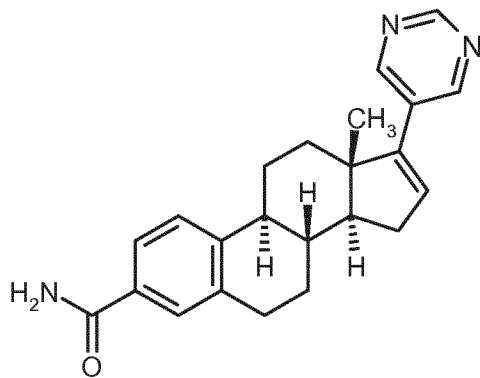
Herstellungsmethode B

Eine Mischung aus 50 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitril in 3 ml Ethanol und 2 ml Wasser wurde mit 86 mg (4 Äquiv.) Natriumperborat Tetrahydrat versetzt und 30 min bei 130°C bei 300 Watt in der Mikrowelle erhitzt. 21 mg Natriumperborat Tetrahydrat wurden
15 addiert und 15 min bei 130°C bei 300 Watt erwärmt.

Weitere 98 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitril wurden in 5 ml Ethanol und 3 ml Wasser mit 210 mg (5 Äquiv.) Natriumperborat Tetrahydrat 30 min bei 130°C in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsgemische wurden vereinigt und dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und der
20 Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Ausbeute: 75 mg der Titelverbindung.

Beispiel 5

17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



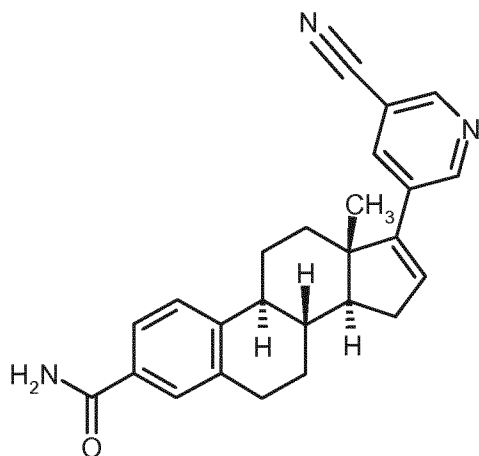
25 Analog zur Herstellung von Beispiel 6 (Herstellungsmethode B) wurden 88 mg 17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitril mit Natriumperborat bei 140°C und 300 Watt in der Mikrowelle umgesetzt. Nach präparativer HPLC erhielt man 11 mg der Titelverbindung. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.14$ min, gefundene Masse $\text{ESI}(+)$ 359.20

- 50 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.35 - 1.80 (m, 5H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.26 - 2.44 (m, 3H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 6.28 - 6.33 (m, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H).

5 Beispiel 6

17-(5-Cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid

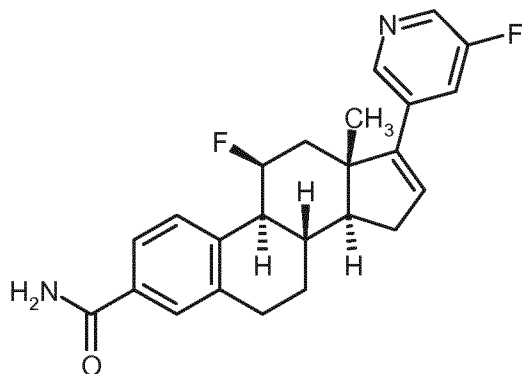


17 mg (0.044 mmol) 17-(5-Cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure wurden in 0.4 ml 2-Methyltetrahydrofuran vorgelegt. Dann wurden 11 mg 1,1'-Carbonyldiimidazol und 2 mg 1*H*-Imidazol Hydrochlorid dazugegeben und bei Raumtemp. 18 h gerührt. Dann wurden 79 µl 33%ige Ammoniak-Lösung addiert und 72 h bei Raumtemp. gerührt, mit 10 ml 1M Salzsäurelösung versetzt, mit Ethylacetat extrahiert, eingengt und das Rohprodukt durch präparative HPLC (Acetonitril/Wasser/Ameisensäure) gereinigt. Ausbeute: 9 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.35 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.68 (m, 3H), 1.73 (td, 1H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 2.07 - 2.23 (m, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.44 (m, zum Teil verdeckt durch DMSO Signal), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 6.33 - 6.36 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.82 (br. s., 1H), 8.28 (t, 1H), 8.87 (dd, 2H).

Beispiel 7

20 11β-Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



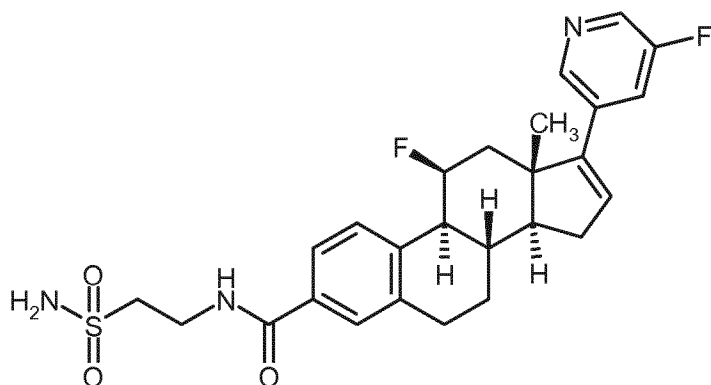
- 51 -

100 mg (11 β -11-Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure wurden in 3 ml 2-Methyltetrahydrofuran vorgelegt, dann wurden 62 mg (1.5 Äquiv.) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 13 mg Imidazol Hydrochlorid addiert und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurden 597 μ l 25%ige wässrige Ammoniaklösung addiert und 3 h bei Raumtemp. gerührt, mit 10 ml 1M Salzsäurelösung versetzt, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Ausbeute: 51 mg der Titelverbindung. C₂₄H₂₄F₂N₂O UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.22 gefundene Masse ESI(+) 394.19.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 3H), 1.40 – 1.55 (m, 1H), 1.73 - 2.03 (m, 4H), 2.13 - 2.25 (m, 1H), 2.27 - 2.38 (m, 1H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H), 2.80 - 2.97 (m, 2H), 5.60 - 5.81 (1H), 6.30 (br. s., 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.71 (dt, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.48 - 8.55 (m, 1H).

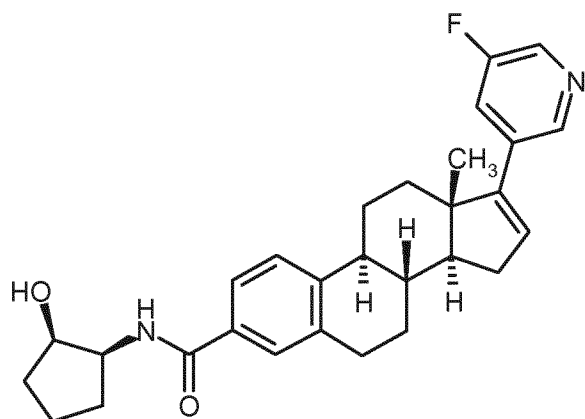
Beispiel 8

11 β -Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-N-(2-sulfamoyl)ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



Zu einer Mischung aus 100 mg 11 β -Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure und 81 mg (2 Äquiv.) 2-Aminoethan-1-sulfonamid Hydrochlorid in 0.5 ml DMF und 3 ml THF wurden 39 mg 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat, 97 mg (2 Äquiv.) N-[3-(Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) [CAS 25952-53-8] und 0.11 ml Triethylamin zugegeben und es wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Ausbeute: 24 mg der Titelverbindung. C₂₆H₂₉F₂N₃O₃S UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.19 min, gefundene Masse ESI(+) 501.19.

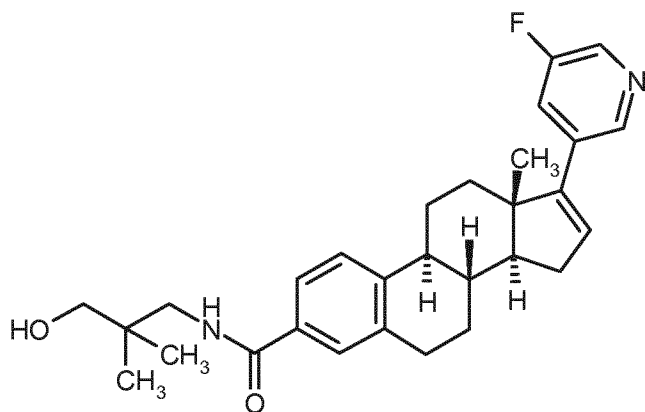
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 3H), 1.48 (qd, 1H), 1.75 - 2.01 (m, 4H), 2.14 - 2.24 (m, 1H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 2.48 - 2.66 (m, 2H), 2.71 – 2.77 (m, 0.5H), 2.82 - 2.97 (m, 2H), 3.19 (dd, 2H), 3.56 - 3.63 (m, 2H), 5.64 (br. s., 0.5H), 5.76 (br. s., 0.5H), 6.28 - 6.32 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 8.43 - 8.53 (m, 3H).

Beispiel 9**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 73 mg (1R,2S)-2-Aminocyclopentan-1-ol Hydrochlorid (1:1) zu 75 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.40$ min, gefundene Masse ESI(+) 460.25.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.42 - 1.97 (m, 12H), 2.03 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.44 (m, 3H), 2.84 - 2.94 (m, 2H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 4.68 (d, 1H), 6.24 - 6.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.54 - 7.71 (m, 4H), 8.41 - 8.51 (m, 2H).

Beispiel 10**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 55 mg 3-Amino-2,2-dimethylpropan-1-ol zu 53 mg der Titelverbindung umgesetzt. Nach präparativer Reinigung durch HPLC wurde das Rohprodukt mit 1 ml DMSO versetzt, der verbleibende Feststoff wurde abgesaugt und dreimal mit je 0.5 ml DMSO gespült. Das Filtrat wurde

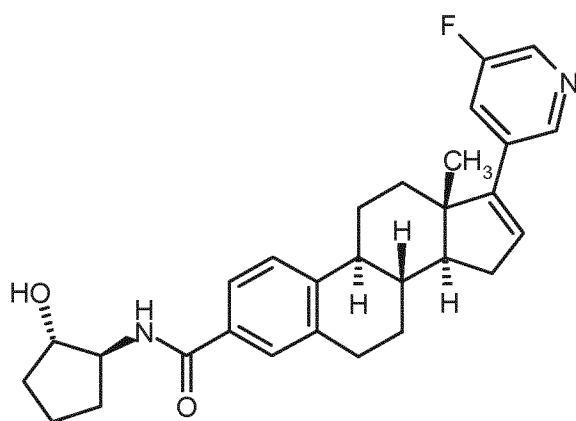
- 53 -

mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und im Anschluss mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 54 mg der Titelverbindung.

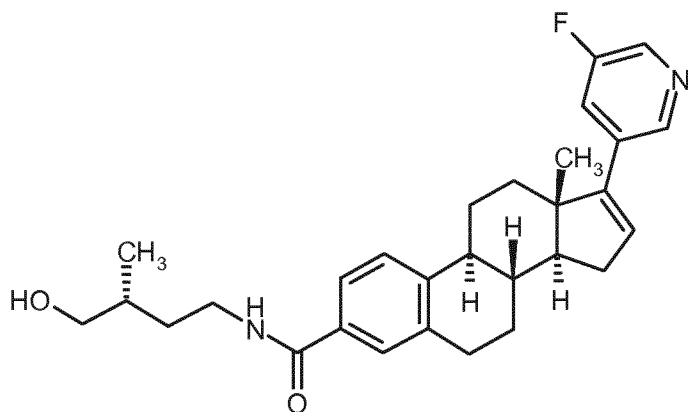
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.79 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 1.37 - 1.66 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.24 - 2.44 (m, 3H), 2.84 - 2.96 (m, 2H), 3.09 (dd, 4H), 4.59 (t, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 7.32 (d, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 11

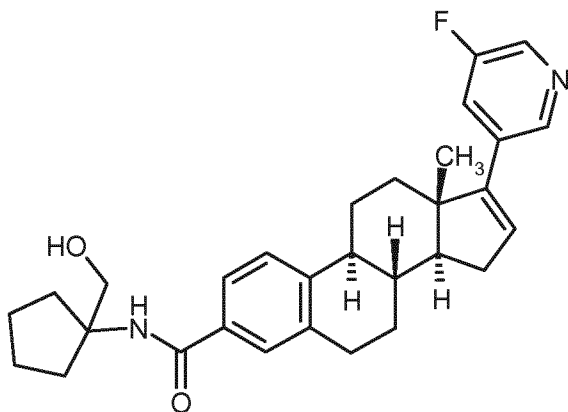
17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 72 mg (1S,2S)-2-Aminocyclopentan-1-ol Hydrochlorid (1:1) zu 79 mg der Titelverbindung umgesetzt. C₂₉H₃₃FN₂O₂ UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.39 min, gefundene Masse ESI(+) 460.25. ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.32 - 2.02 (m, 13H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.24 - 2.43 (m, 3H), 2.50 (br. s., 1H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.89 - 3.99 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 6.24 - 6.29 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H).

Beispiel 12**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(R)-3-(hydroxymethyl)butyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

- 5 Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 55 mg (2R)-4-Amino-2-methylbutan-1-ol zu 70 mg der Titelverbindung umgesetzt.
 $C_{29}H_{35}FN_2O_2$ UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.38$ min, gefundene Masse ESI(+) 462.27.
 1H -NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 0.84 (d, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.16 - 1.29 (m, 1H), 1.35 - 1.79 (m, 7H), 1.91 (d, 1H), 2.04 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m, 3H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.14 - 3.25 (m, 4H), 4.39 (t, 1H), 6.26 (br. s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (dd, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H).

Beispiel 13**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

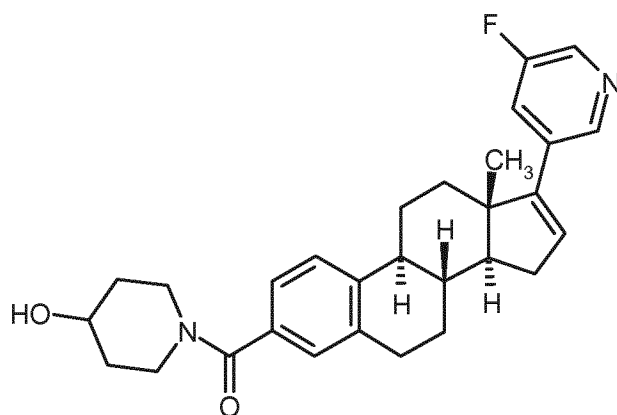
- Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 61 mg (1-Aminocyclopentyl)methanol zu 34 mg der Titelverbindung umgesetzt.
 $C_{30}H_{35}FN_2O_2$ UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.50$ min, gefundene Masse ESI(+) 474.27.

- 55 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.37 - 1.78 (m, 11H), 1.86 - 2.02 (m, 3H), 2.05 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.41 (m, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 3.52 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 6.26 (br. s., 1H), 7.28 (d, 1H), 7.48 - 7.57 (d, 3H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 2H).

5 Beispiel 14

[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)keton



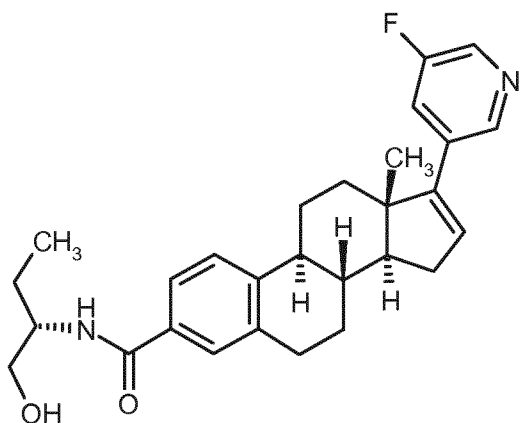
Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 54 mg Piperidin-4-ol zu 74 mg der Titelverbindung umgesetzt.

10 UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.33 min, gefundene Masse ESI(+) 460.25.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.18 - 1.97 (m, 10H), 2.03 - 2.43 (m, 5H), 2.79 - 2.92 (m, 2H), 3.03 - 3.19 (m, 2H), 3.53 (br. s., 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 4.72 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.99 - 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 2H).

15 Beispiel 15

17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(S)-1-(hydroxymethyl)propyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 47 mg (2S)-2-Aminobutan-1-ol zu 74 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₈H₃₃FN₂O₂ UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.38 min, gefundene Masse ESI(+) 448.25.

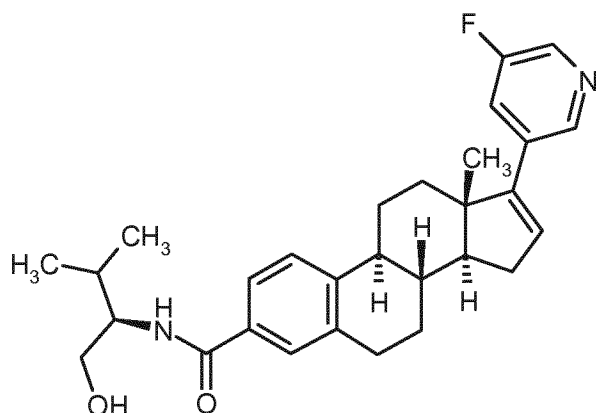
- 56 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.82 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.31 - 1.80 (m, 7H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.43 (m, 5H), 2.82 - 2.94 (m, 2H), 3.31 - 3.46 (m, 1H), 3.74 - 3.89 (m, 1H), 4.59 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 2H).

5

Beispiel 16

17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



- 10 Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 55 mg (2R)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol zu 78 mg der Titelverbindung umgesetzt.

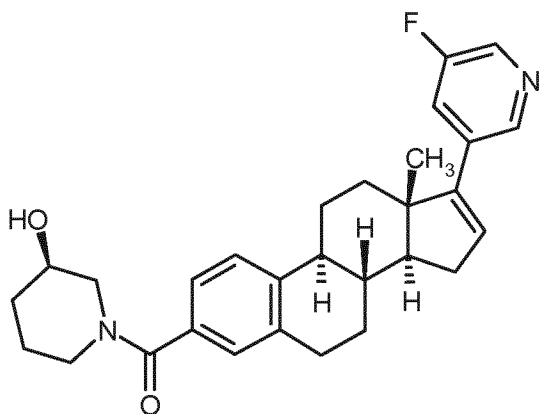
C₂₉H₃₅FN₂O₂ UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.43 min, gefundene Masse ESI(+) 462.27.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.83 (d, 3H), 0.86 (d, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.39 - 1.67 (m, 4H), 1.68 - 1.79 (m, 1H), 1.81 - 1.96 (m, 2H), 2.03 - 2.22 (m, 2H), 2.22 - 2.41 (m, 3H), 2.82 - 2.95 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.70 - 3.82 (m, 1H), 4.49 (t, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

15

Beispiel 17

[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl][(R)-3-hydroxypiperidin-1-yl]keton



20

- 57 -

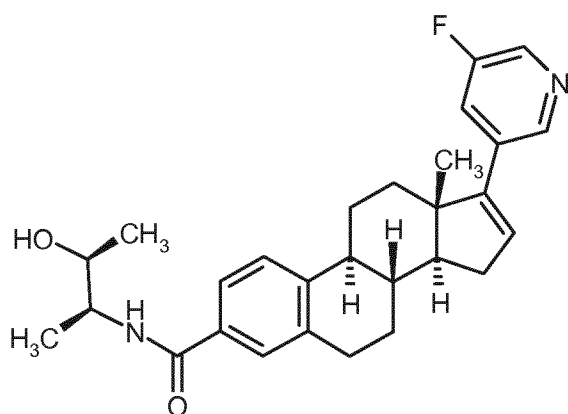
Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 73 mg (3*R*)-Piperidin-3-ol zu 75 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₉H₃₃FN₂O₂ UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.37 min, gefundene Masse ESI(+) 460.25.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.22 - 1.99 (m, 11H), 2.03 - 2.43 (m, 5H), 2.72 - 3.14 (4H, enthält breites Singulett bei 3.02 ppm), 3.44 (breites Singulett, 2H), 3.83 (breites Singulett, 0.6H), 4.13 (breites Singulett, 0.4H), 4.70 - 4.96 (breites Signal, 0.9H), 6.26 (s., 1H), 7.01 - 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 8.39 - 8.53 (m, 2H).

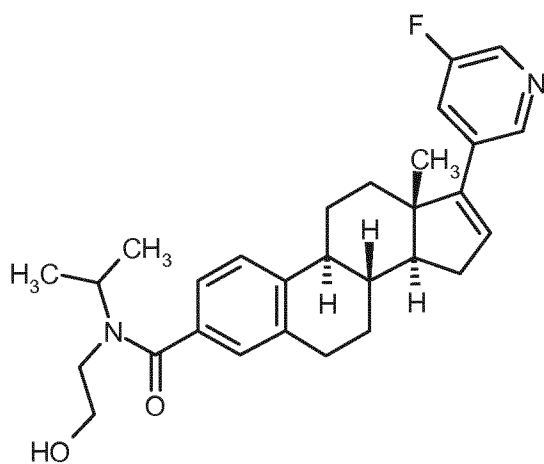
Beispiel 18

10 rel-17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



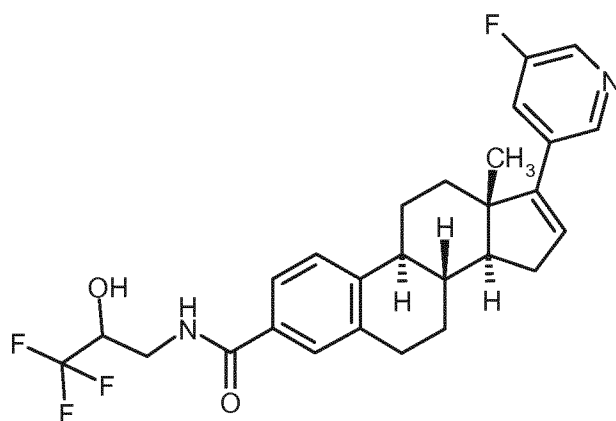
Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 67 mg *rel*-(2*S*,3*S*)-2-Amino-1-methylpropan-1-ol Hydrochlorid (1:1) zu 80 mg der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.91 - 1.03 (m, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.35 - 1.80 (m, 5H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 2.03 - 2.42 (m, 5H), 2.81 2.94 (m, 2H), 3.59 - 3.69 (m, 1H), 3.85 3.99 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 2H), 8.39 - 8.53 (m, 2H).

Beispiel 19**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-isopropylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 55 mg 2-(Isopropylamino)ethan-1-ol zu 27 mg der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 - 1.14 (m, 12H), 1.41 - 1.52 (m, 1H), 1.54 - 1.71 (m, 4H), 1.77 (td, 1H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.10 - 2.24 (m, 2H), 2.30 - 2.39 (m, 2H), 2.40 - 2.46 (m, 1H), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 3.54 (br. s., 2H), 3.87 (br. s., 1H), 4.72 (br. s., 1H), 6.30 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.70 (dt, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.52 (t, 1H).

Beispiel 20**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(RS)-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

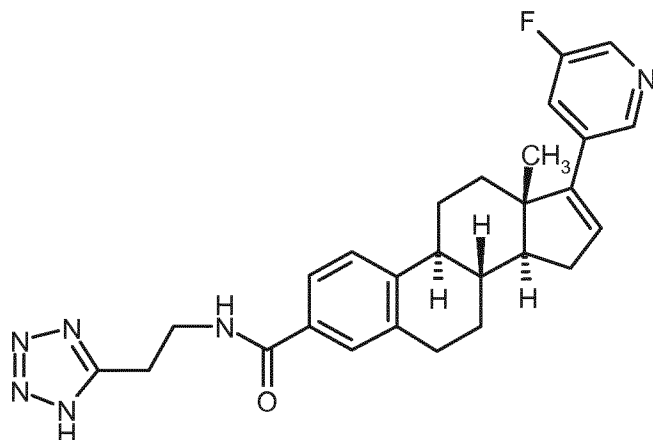
Analog zu Beispiel 8 wurden 250 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 171 mg 2-Amino-1-(trifluormethyl)ethan-1-ol zu 161 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₇H₂₈F₄N₂O₂ UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.45 min, gefundene Masse ESI(+) 488.21.

- 59 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.35 - 1.80 (m, 5H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.43 (m, 3H), 2.81 - 2.95 (m, 2H), 3.18 - 3.26 (m, 1H), 3.49 - 3.62 (m, 1H), 4.07 - 4.22 (m, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H), 8.55 (t, 1H).

5

Beispiel 21**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

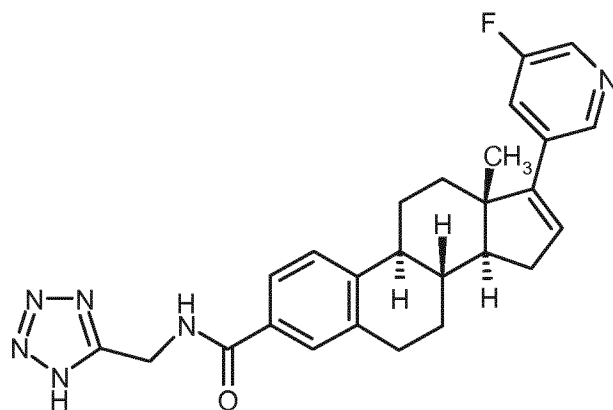
Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 60 mg 2-(1H-Tetrazol-5-yl)ethan-1-amin zu 4 mg der Titelverbindung umgesetzt.

10

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.27 min, gefundene Masse ESI(+) 472.24.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (m, 3H), 1.34 - 1.79 (m, 5H), 1.84 - 1.98 (m, 1H), 2.04 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.40 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 3H).

15

Beispiel 22**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 53 mg 1-(1H-Tetrazol-5-yl)methylamin zu 14 mg der Titelverbindung umgesetzt.

20

- 60 -

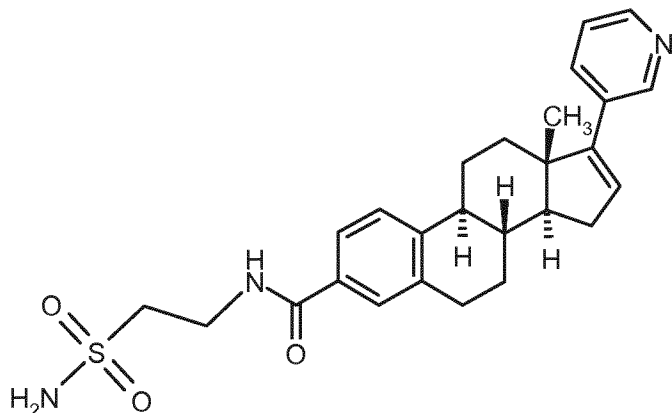
C₂₆H₂₇FN₆O UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.27 min, gefundene Masse ESI(+) 458.22.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.38 - 1.68 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.43 (m, 3H), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.24 - 6.30 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H), 9.05 (t, 1H).

5

Beispiel 23

17-(3-Pyridyl)-N-(2-sulfamoyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 89 mg 2-Aminoethan-1-sulfonamid Hydrochlorid (1:1) zu 84 mg der Titelverbindung umgesetzt.

10

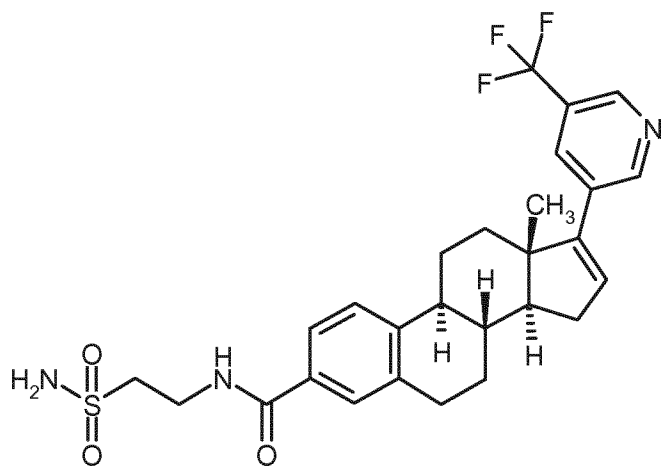
UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 0.93 min, gefundene Masse ESI(+) 465.21.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.73 (td, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.05 - 2.17 (m, 2H), 2.24 - 2.44 (m, 3H), 2.82 - 2.96 (m, 2H), 3.14 - 3.23 (m, 2H), 3.54 - 3.66 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.39 - 8.45 (m, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.58 - 8.61 (m, 1H).

15

Beispiel 24

N-(2-Sulfamoyl)ethyl-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



20

- 61 -

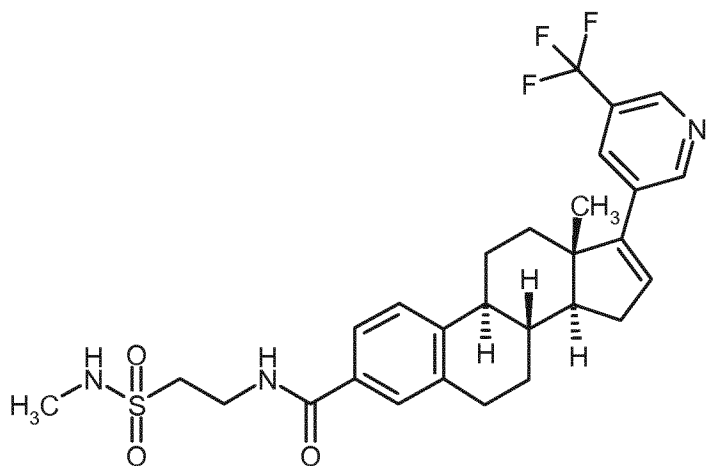
Analog zu Beispiel 8 wurden 70 mg 17-[5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 53 mg 2-Aminoethan-1-sulfonamid Hydrochlorid (1:1) zu 58 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₇H₃₀F₃N₃O₃S UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.39 min, gefundene Masse ESI(+) 533.20.

- 5 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.38 - 1.67 (m, 4H), 1.76 (td, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.27 - 2.43 (m, 3H), 2.82 - 2.95 (m, 2H), 3.19 (dd, 2H), 3.53 - 3.65 (m, 2H), 6.35 - 6.38 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.82 - 8.85 (m, 1H), 8.90 (d, 1H).

10 Beispiel 25

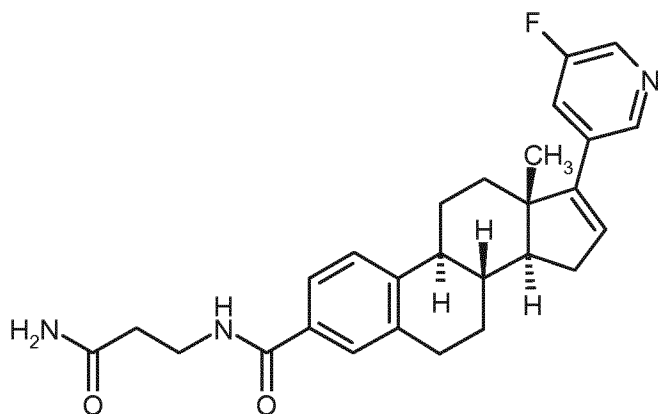
N-[2-(*N*-Methylsulfamoyl)ethyl]-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



- 15 Analog zu Beispiel 8 wurden 70 mg 17-[5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 57 mg 2-Amino-*N*-methylethan-1-sulfonamid Hydrochlorid (1:1) zu 30 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₈H₃₂F₃N₃O₃S UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.45 min, gefundene Masse ESI(+) 547.21.

- 20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.38 - 1.68 (m, 4H), 1.76 (td, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 1H), 2.08 - 2.20 (m, 2H), 2.27 - 2.39 (m, 2H), 2.39 - 2.44 (m), 2.55 (s, 3H), 2.84 - 2.96 (m, 2H), 3.21 (dd, 2H), 3.51 - 3.58 (m, 2H), 6.34 - 6.38 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.82 - 8.85 (m, 1H), 8.90 (d, 1H).

Beispiel 26***N*-(3-Amino-3-oxopropyl)-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

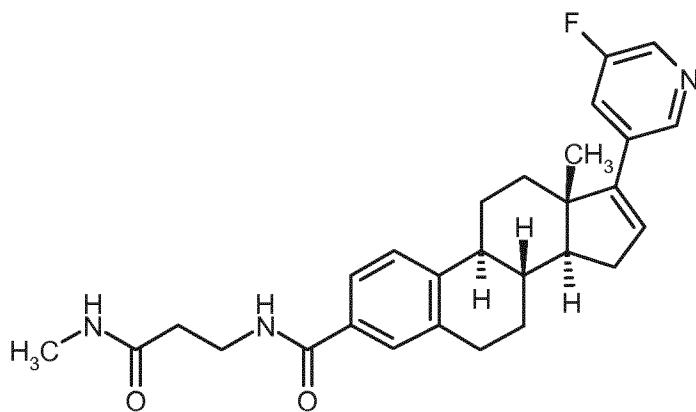
- 5 Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 66 mg β -Alaninamid zu 87 mg der Titelverbindung umgesetzt.

$C_{27}H_{30}FN_3O_2$ UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.22$ min, gefundene Masse ESI(+) 447.23.

- 1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.34 - 1.80 (m, 5H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.44 (8H, enthält Triplet bei 2.30 ppm), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.32 - 3.43 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.79
 10 (br. s., 1H), 7.25 - 7.37 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.47 - 8.50 (m, 1H).

Beispiel 27

- 15 **17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[3-(methylamino)-3-oxopropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**



Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 73 mg *N*-Methyl- β -alaninamid Hydrochlorid (1:1) zu 45 mg der Titelverbindung umgesetzt.

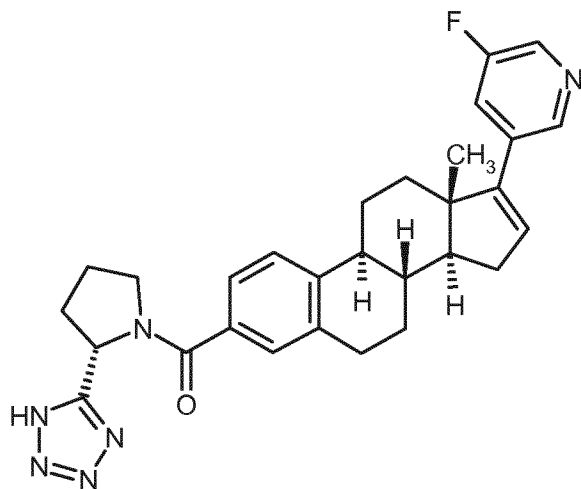
- 20 $C_{28}H_{32}FN_3O_2$ UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.26$ min, gefundene Masse ESI(+) 461.25.

- 63 -

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.34 - 1.80 (m, 5H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.05 - 2.43 (m, 7H), 2.53 (d, 3H), 2.80 - 2.96 (m, 2H), 3.33 - 3.45 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 7.73 - 7.83 (m, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 - 8.52 (m, 1H).

5 Beispiel 28

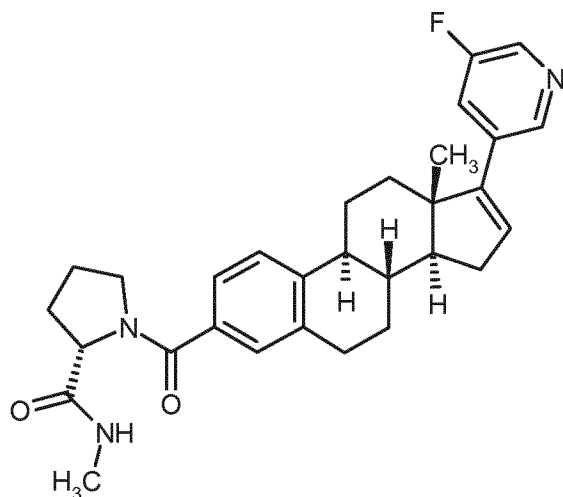
[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl][(S)-2-(1H-tetrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]keton



Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 74 mg 5-[(2S)-Pyrrolidin-2-yl]-1H-tetrazol zu 83 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.35 min, gefundene Masse ESI(+) 498.25.

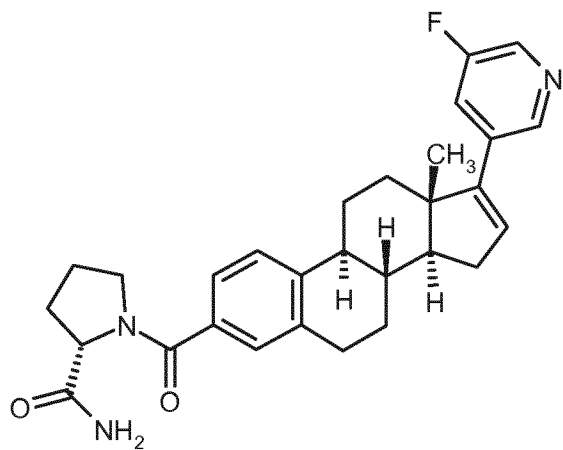
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.35 - 2.42 (m), 2.78 - 2.96 (m, 2H), 3.44 - 3.59 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 5.19 (br. s., 0.1H), 5.32 - 5.49 (m, 0.9H), 6.27 (br. s., 1H), 6.68 - 6.92 (br. s., 0.2H), 7.01 - 7.20 (br. s., 0.2H), 7.20 - 7.43 (m, 2.6H), 7.63 - 7.75 (m, 1H), 8.40 - 8.55 (m, 2H).

Beispiel 29**1-{[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl]carbonyl}-*N*-methyl-L-prolinamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 68 mg *N*-Methyl-L-prolinamid zu 85 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.32 min, gefundene Masse ESI(+) 487.26.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.32 – 2.42 (m, 15H), 2.58 (d, 3H), 2.75 – 2.95 (m, 2H), 3.32 – 3.62 (m), 4.00 – 4.08 (m), 4.29 – 4.39 (m), 6.23 – 6.32 (m, 1H), 6.96 – 7.06 (m, 0.5H), 7.21 – 7.36 (m, 2.5H), 7.64 – 7.82 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.47 – 8.51 (m, 1H).

Beispiel 30**1-{[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl]carbonyl}-L-prolinamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 60 mg L-Prolinamid zu 92 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.29 min, gefundene Masse ESI(+) 473.25.

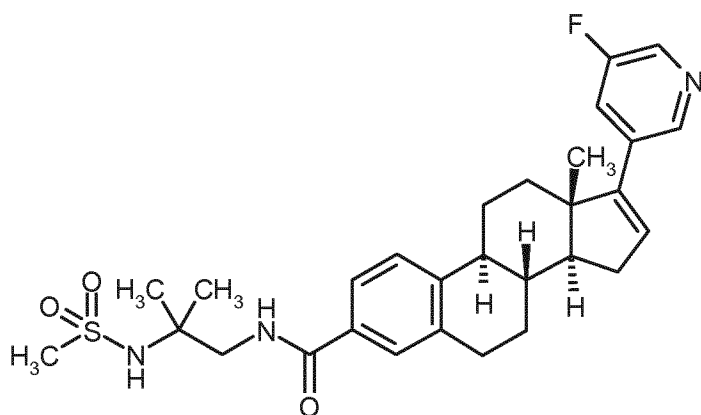
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.33 – 1.96 (m, 9H), 2.00 – 2.42 (m), 2.77 – 2.94 (m, 2H), 3.31 – 3.42 (m), 3.43 – 3.62 (m), 4.07 – 4.16 (m, 0.3H), 4.26 – 4.36 (m, 0.7H), 6.27 (br.

- 65 -

s., 1H), 6.85 – 7.00 (m, 1H), 7.02 - 7.12 (m, 0.5H), 7.20 - 7.40 (m, 3.5H), 7.68 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H).

Beispiel 31

5 **17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-{2-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl}estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**



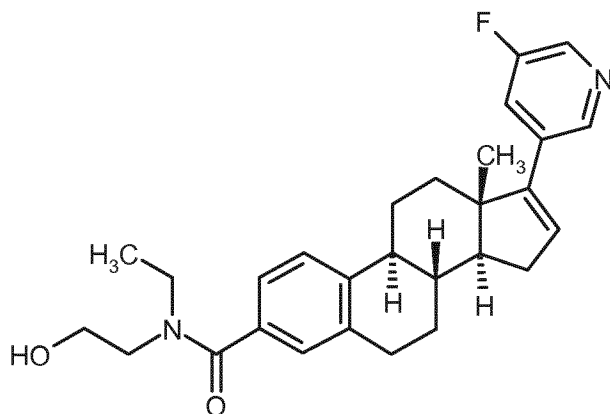
Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 107 mg *N*-[1-(Aminomethyl)-1-methylethyl]methansulfonamid zu 95 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₉H₃₆FN₃O₃S UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.40 min, gefundene Masse ESI(+) 525.25.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.39 - 1.79 (m, 5H), 1.85 – 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.41 (m, 5H), 2.84 - 2.99 (5H, enthält Singulett bei 2.93 ppm), 3.34 (d, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 - 8.52 (m, 1H).

Beispiel 32

***N*-Ethyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**



20 Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 47 mg 2-(Ethylamino)ethan-1-ol zu 75 mg der Titelverbindung umgesetzt.

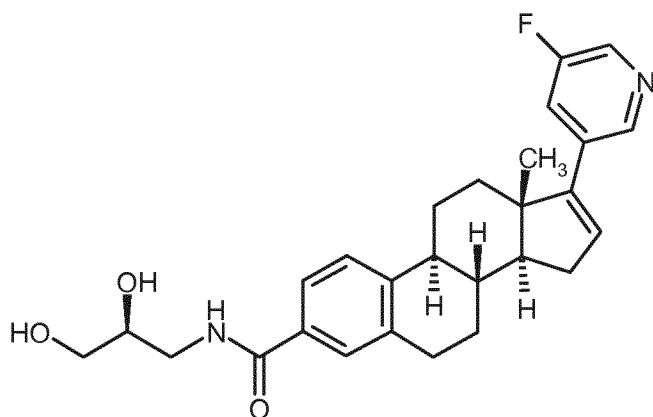
- 66 -

UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.38$ min, gefundene Masse ESI(+) 448.25.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.07 (br. s., 3H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.45 (m, 3H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.23 (br. s.), 3.42 (br. s.), 3.54 (br. s.), 4.71 (t, 1H), 6.24 - 6.29 (m, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

Beispiel 33

N-[(S)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



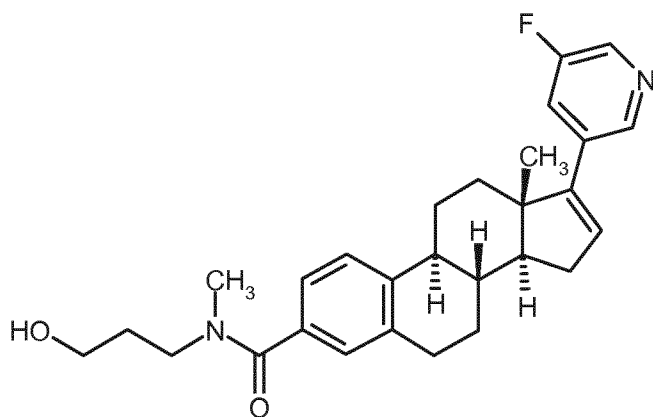
- 10 Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 58 mg (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol zu 80 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.22$ min, gefundene Masse ESI(+) 450.23.

- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.34 - 1.79 (m, 5H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.05 - 2.44 (m, 5H), 2.82 - 2.97 (m, 2H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 3.23 - 3.40 (m, überlagert von Wassertsignal), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.76 (d, 1H), 6.27 (br. s., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.42 - 8.52 (m, 2H).

Beispiel 34

17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-(3-hydroxypropyl)-N-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



- 67 -

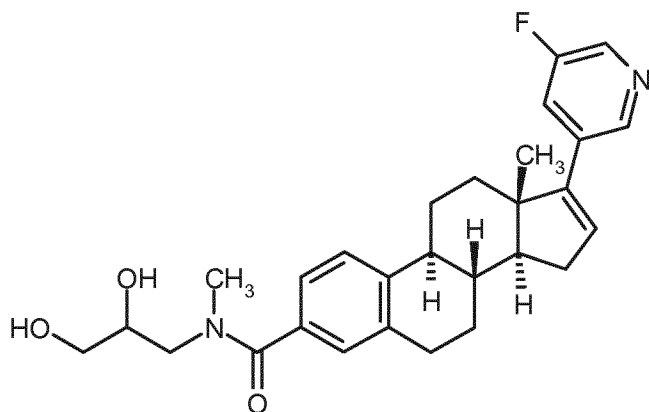
Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 47 mg 3-(Methylamino)propan-1-ol zu 83 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.34$ min, gefundene Masse ESI(+) 448.25.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.37 - 1.51 (m, 1H), 1.52 - 1.78 (m, 6H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.45 (m, 3H), 2.80 - 2.93 (m, 5H), 3.42 (br. s.), 4.42 (br. s., 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

Beispiel 35

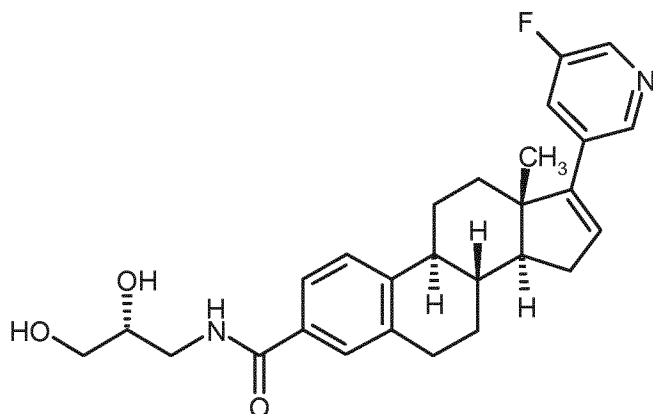
N-[(RS)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-N-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid



Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 56 mg 3-(Methylamino)propan-1,2-diol zu 68 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.25$ min, gefundene Masse ESI(+) 464.25.

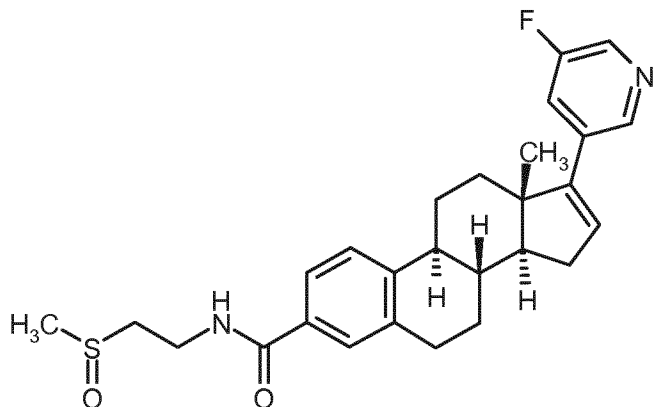
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.45 (m, 3H), 2.85 (br. s., 2H), 2.94 (s, 3H), 3.12 (br. s.), 3.23 (br. s.), 3.32 (br. s.), 3.51 (br. s.), 3.66 (br. s.), 3.75 (br. s.), 4.52 (br. s., 1H), 4.80 (br. s.), 4.86 (br. s.), 6.27 (br. s., 1H), 7.06 - 7.17 (m, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.68 (dt, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H).

Beispiel 36***N*-[*(R)*-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 48 mg (*(R)*)-3-Aminopropan-1,2-diol zu 65 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) R_t = 1.22 min, gefundene Masse ESI(+) 450.23.

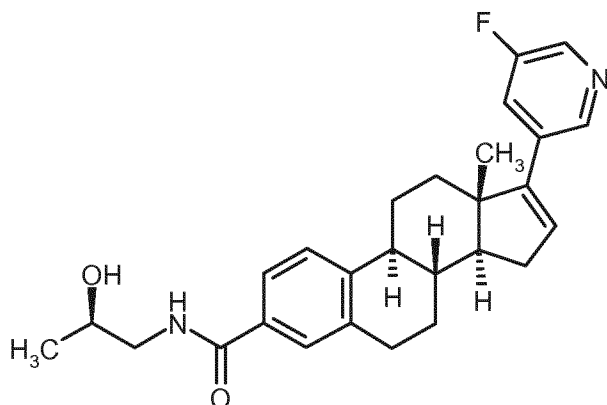
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.38 - 1.66 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.87 - 1.95 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.26 - 2.45 (m, 3H), 2.84 - 2.93 (m, 2H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 3.25 - 3.37 (m, 3H), 3.55 - 3.62 (m, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

Beispiel 37**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(methylsulfinyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 57 mg 2-(Methylsulfinyl)ethan-1-amin zu 85 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) R_t = 1.24 min, gefundene Masse ESI(+) 466.21.

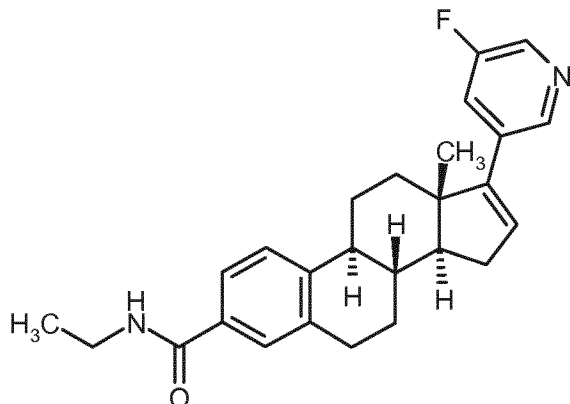
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.00 (s, 3H), 1.35 - 1.80 (m, 5H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.41 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.78 - 2.92 (m, 3H), 2.92 - 3.06 (m, 1H), 3.47 - 3.67 (m, 2H), 6.24 - 6.30 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 2H), 8.59 (t, 1H).

Beispiel 38**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(R)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 40 mg (2R)-1-Aminopropan-2-ol zu 75 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.32 min, gefundene Masse ESI(+) 434.24.

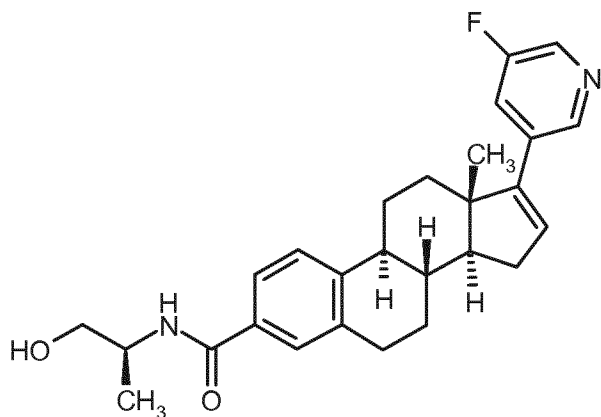
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.95 - 1.07 (m, 6H), 1.35 - 1.81 (m, 5H), 1.86 - .96 (m, 1H), 2.06 - 2.44 (m, 5H), 2.50 (br. s., 1H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.68 - 3.79 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 6.23 - 6.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 2H).

Beispiel 39**N-Ethyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 43 mg Ethan-1-amin Hydrochlorid(1:1) zu 75 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.44 min, gefundene Masse ESI(+) 404.23.

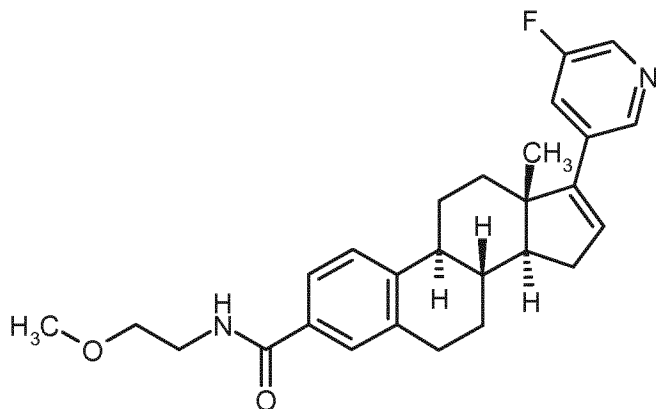
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.35 - 1.79 (m, 5H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.44 (m, 5H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.17 - 3.26 (m), 6.23 - 6.29 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.41 - 8.51 (m, 2H).

Beispiel 40**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(S)-1-(hydroxymethyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 40 mg (2S)-2-Aminopropan-1-ol zu 79 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.32 min, gefundene Masse ESI(+) 434.24.

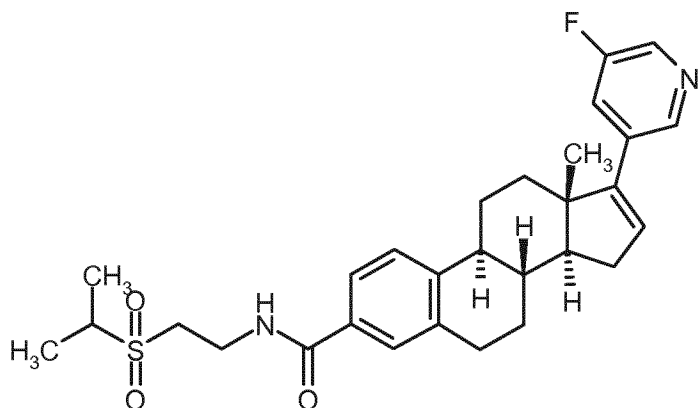
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.35 - 1.67 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m, 3H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.23 - 3.33 (m, zum Teil verdeckt durch Wassersignal), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.88 - 4.04 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 6.22 - 6.30 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 2H).

Beispiel 41**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 40 mg 2-Methoxyethan-1-amin zu 77 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.41 min, gefundene Masse ESI(+) 434.24.

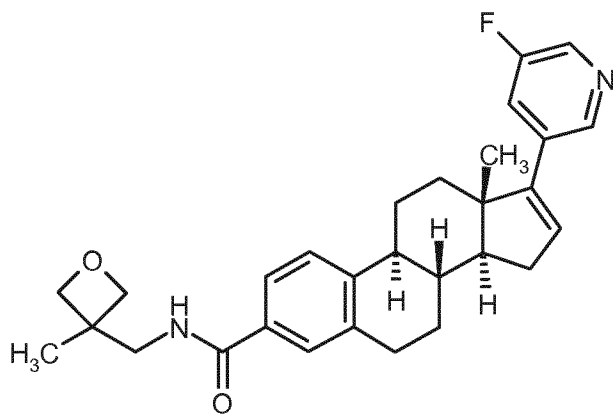
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.35 - 1.79 (m, 5H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.44 (m, 5H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.32 - 3.46 (m, 4H), 6.23 - 6.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 8.29 - 8.37 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 2H).

Beispiel 42**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[2-(isopropylsulfonyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 80 mg 2-(Isopropylsulfonyl)ethan-1-amin zu 71 mg der Titelverbindung umgesetzt.

C₂₉H₃₅FN₂O₃S UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.40 min, gefundene Masse ESI(+) 510.24.

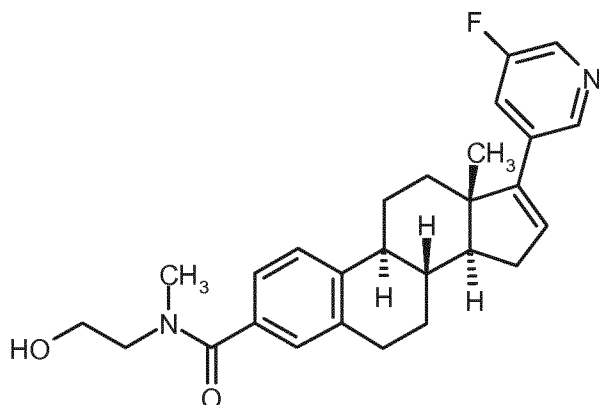
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.21 (d, 6H), 1.36 - 1.79 (m, 5H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.44 (m, 5H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.21 - 3.35 (m, teilweise verdeckt durch Wassersignal), 3.61 (q, 2H), 6.22 - 6.30 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 8.39 - 8.51 (m, 2H), 8.55 (t, 1H).

Beispiel 43**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 54 mg 1-(3-Methyloxetan-3-yl)methylamin zu 69 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.40 min, gefundene Masse ESI(+) 460.25.

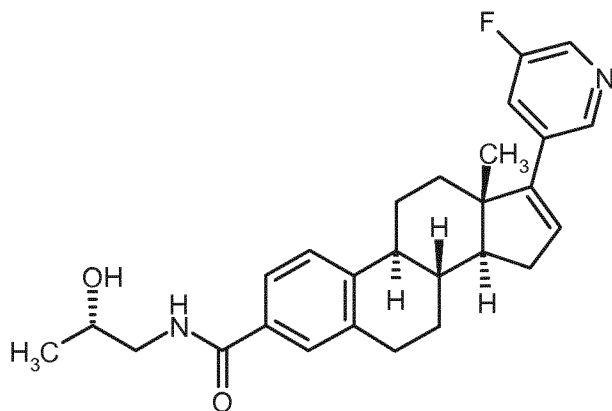
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.35 - 1.80 (m, 5H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 2.06 - 2.41 (m, 5H), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.44 (d, 2H), 6.27 (br. s., 1H), 7.33 (d, 1H), 7.52 - 7.71 (m, 3H), 8.40 - 8.52 (m, 3H).

Beispiel 44**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 40 mg 2-(Methylamino)ethan-1-ol zu 55 mg der Titelverbindung umgesetzt.

UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.31 min, gefundene Masse ESI(+) 434.24.

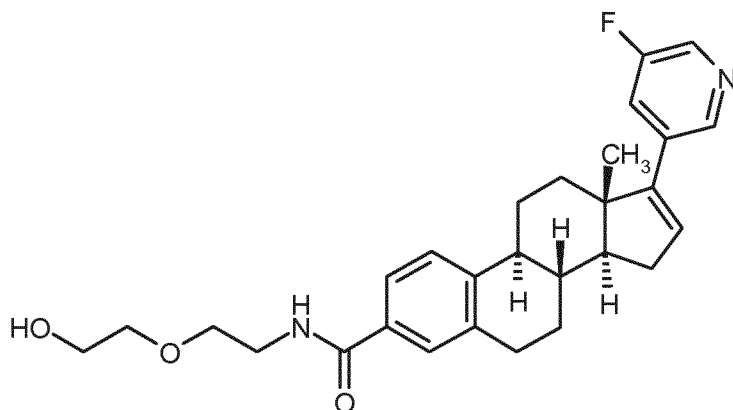
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.34 - 1.80 (m, 5H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.05 - 2.42 (m, 5H), 2.79 - 2.97 (5H, enthält s bei 2.92 ppm), 3.45 (br. s.), 3.55 (br. s.), 4.71 (t, 1H), 6.21 - 6.31 (m, 1H), 7.03 - 7.15 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.68 (dt, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 2H).

Beispiel 45**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(S)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit 40 mg (S)-1-(Aminomethyl)ethan-1-ol zu 92 mg der Titelverbindung umgesetzt.

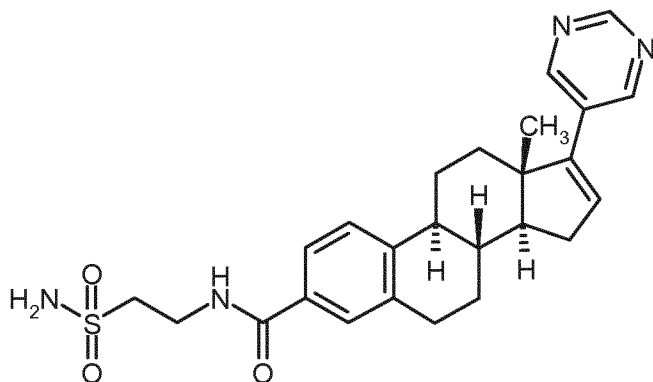
C₂₇H₃₁FN₂O₂ UPLC Analytik (Methode 1) Rt = 1.32 min, gefundene Masse ESI(+) 434.24.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.95 - 1.07 (m, 6H), 1.35 - 1.79 (m, 5H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.06 - 2.41 (m, 5H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.67 - 3.79 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 6.23 - 6.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 - 8.51 (m, 1H).

Beispiel 46**17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-N-[(S)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure
 5 mit 56 mg 2-(2-Aminoethoxy)ethan-1-ol zu 64 mg der Titelverbindung umgesetzt. $C_{28}H_{33}FN_2O_3$
 UPLC Analytik (Methode 1) $R_t = 1.28$ min, gefundene Masse ESI(+) 464.25.

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.37 - 1.66 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.87 - 1.95
 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.26 - 2.45 (m, 3H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.29 - 3.52 (m, 8H), 4.54 (t,
 1H), 6.25 - 6.28 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.43 (d,
 10 1H), 8.49 (t, 1H).

Beispiel 47**17-(Pyrimidin-5-yl)-N-(2-sulfamoyl)ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid**

15 Analog zu Beispiel 8 wurden 100 mg 17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonsäure mit
 89 mg 2-Aminoethan-1-sulfonamid Hydrochlorid (1:1) zu 47 mg der Titelverbindung umgesetzt. Die
 Titelverbindung wurde durch präparative HPLC aufgereinigt.

<i>System:</i>	Waters Autopurificationssystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100	
<i>Säule:</i>	XBrigde C18 5µm 100x30 mm	
<i>Solvent:</i>	A = H ₂ O + 0.2% Vol. NH ₃ (32%)	
	B = ACN	
<i>Gradient:</i>	0-8 min 15-60% B	
<i>Fluss:</i>	50 mL/min	
<i>Temperatur:</i>	Raumtemp.	
<i>Lösung:</i>	126mg / 2.5 mL DMSO	
<i>Injektion:</i>	5 x 0.5 mL	
<i>Detektion:</i>	DAD scan range 210–400 nm	
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z	
	ELSD	
Fraktionen	Rt in min	Menge in mg
	7.1 – 7.3	47
<i>Aufarbeitung:</i>	Die Fraktionen wurden eingedampft, mit tBuOH versetzt, bei -65°C tiefgekühlt und abschließend gefriergetrocknet.	

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.34 - 1.80 (m, 5H), 1.85 – 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.41 (m, 6H), 2.83 - 2.93 (m, 2H), 3.14 - 3.23 (m, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 8.47 (t, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H).

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen *in vitro***Beispiel 48 (AKR1C3-inhibitorische Wirkung)**

Die AKR1C3-inhibitorische Wirkung der Substanzen dieser Erfindung wurde in dem in den folgenden Absätzen beschriebenen AKR1C3-Assay gemessen.

- 5 Im Wesentlichen wird die Enzymaktivität durch Quantifizierung des gebildeten Coumberols aus Coumberon gemessen (Halim, M., Yee, D.J., and Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123–14128 (2008) und Yee, D.J., Balsanek, V., Bauman, D.R., Penning, T.M., and Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 13304 – 13309 (2006)). Bei diesem Versuch kann die Zunahme des stark fluoreszierenden Coumberols durch NADPH (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat)-abhängige
10 Reduktion des nicht fluoreszierenden Coumberons durch AKR1C3 bestimmt werden.

- Als Enzym wurde rekombinantes humanes AKR1C3 (Aldo-keto reductase family 1 member C3) (GenBank Accession No. NM_003739) verwendet. Dieses wurde als GST (Glutathion-S-Transferase)-Fusionsprotein in *E.coli* exprimiert und mittels Gluthation-Sepharose-Affinitätschromatographie gereinigt. Durch Thrombinverdau mit anschließender Größenausschlusschromatographie wurde das
15 GST entfernt (Dufort, I., Rheault, P., Huang, XF., Soucy, P., and Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

- Für den Assay wurden 50 nl einer 100-fach konzentrierten Lösung der Testsubstanz in DMSO in eine schwarze low-volume 384well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert, 2,0 µl einer Lösung von AKR1C3 in Assaypuffer [50 mM Kalium-Phosphatpuffer pH 7, 1
20 mM DTT, 0,0022% (w/v) Pluronic F-127, 0,01% BSA (w/v) und Proteaseinhibitor-Cocktail (Complete, EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail von Roche)] hinzugegeben und die Mischung für 15 min inkubiert, um eine Vorbindung der Substanzen an das Enzym vor der Enzymreaktion zu ermöglichen. Dann wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 3 µl einer Lösung von NADPH (16,7 µM → Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 10 µM) und Coumberon (0,5 µM →
25 Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 0,3 µM) in Assaypuffer gestartet und die resultierende Mischung für die Reaktionszeit von 90 min bei 22°C inkubiert. Die Konzentration der AKR1C3 wurde an die jeweilige Aktivität des Enzym-Präparats angepasst und so eingestellt, dass der Assay im linearen Bereich arbeitete. Typische Konzentrationen lagen im Bereich von 1 nM. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 µl einer Stopplösung bestehend aus dem Inhibitor EM-1404 [F. Labrie et al. US
30 Patent 6,541,463, 2003] (2 µM → Endkonzentration in 5 µl Assayvolumen ist 1 µM) gestoppt. Anschließend wurde die Fluoreszenz des Coumberols bei 520 nm (Anregung bei 380 nm) mit einem geeigneten Messgerät (Pherastar von BMG Labtechnologies) gemessen. Die Intensität der Fluoreszenz wurde als Maß für die Menge des gebildeten Coumberols und damit für die Enzymaktivität von AKR1C3 verwendet. Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0 % Inhibition;
35 alle anderen Assaykomponenten, aber kein Enzym = 100 % Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatte bei 11 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von

20 µM bis 96,8 pM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,5 µM, 0,15 µM, 44 nM, 12,9 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,3 nM und 96,8 pM, die Verdünnungsreihen wurden vor dem Assay auf der Ebene der 100-fach konzentrierten Lösung durch serielle 1:3 Verdünnungen mit 100% DMSO hergestellt) in Doppelwerten für jede Konzentration getestet, und IC₅₀-Werte wurden mit einem 4-Parameter-Fit kalkuliert.

Wie beschrieben wurden die beanspruchten pharmakologischen Substanzen auf ihre inhibitorische Wirkung auf das AKR1C3 Enzym untersucht (siehe Tabelle 1). Die beanspruchten Verbindungen zeigen eine starke Inhibition von AKR1C3 *in vitro* (IC₅₀-Werte < 500 nM) und überwiegend sogar IC₅₀-Werte < 100 nM.

- 10 **Tabelle 1:** Inhibition von AKR1C3 der erfindungsgemäßen Verbindungen (angegeben sind für einen Teil der Verbindungen die Werte für zwei experimentelle Bestimmungen)

Beispiel- verbindung	AKR1C3 Enzym Inhibition IC ₅₀ [nmol/l]	Beispiel- verbindung	AKR1C3 Enzym Inhibition IC ₅₀ [nmol/l]	Beispiel- verbindung	AKR1C3 Enzym Inhibition IC ₅₀ [nmol/l]
1	6	14	54	30	12
1	5	14	37	31	19
2	189	15	25	32	11
2	100	15	25	33	4
3	46	16	15	33	5
3	25	16	42	34	6
4	4	17	29	35	17
4	4	17	20	36	6
5	313	18	45	37	5
5	199	18	35	38	4
5	143	19	60	39	5
6	346	19	48	41	8
7	27	20	12	42	11
7	27	20	8	43	7
8	73	20	20	44	12
9	61	20	16	45	6
9	81	21	5	46	6
10	97	22	5	47	119
10	46	23	9		
11	34	24	17		
11	20	25	48		
12	21	26	5		
12	20	27	5		
13	108	28	9		
13	79	29	10		

Beispiel 49 (Test auf AKR1C3 Inhibition im zellbasierten System)

- 15 Die Inhibierung der AKR1C3 durch die in dieser Erfindung beschriebenen Substanzen wurde in einem zellbasierten Assay unter Verwendung von Coumberol als Substrat für die AKR1C3 (Halim, M., Yee, D.J., and Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123–14128 (2008) und Yee, D.J., Balsanek, V.,

Bauman, D.R., Penning, T.M., and Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 13304 – 13309 (2006)) gemessen (vgl. Beispiel 48).

Als Zellsystem wurden HEK293 Zellen (ATCC, USA) verwendet (Zellkulturmedium: DMEM, 1.5 g Glukose, 10% FCS, PSG). Die Zellen wurden mit einem AKR1C3 Expressionsplasmid (pCMV6-AC-
 5 AKR1C3, GenBank Accession No. NM_003739.4) über Nacht transfiziert (X-tremeGENE HP, Roche). Am nächsten Morgen wurden die Zellen in schwarzen 96well Zellkulturplatten mit einer Zelldichte von 40000 Zellen/well ausgesät (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland). 7 h später wurden die Zellen mit den Testsubstanzen (gelöst in 100x Konzentration in DMSO, Endkonzentration zwischen 10^{-11} M und 10^{-5} M) und Coumberol (gelöst in Zellkulturmedium, Endkonzentration 5×10^{-6} M)
 10 über Nacht inkubiert. Am folgenden Morgen wurde die Fluoreszenz des Coumberols bei 535 nm (Anregung bei 355 nm) mit einem geeigneten Messgerät (Mithras, Fa. Berthold) gemessen. Die Intensität der Fluoreszenz wurde als Maß für die Menge des gebildeten Coumberols und damit für die Enzymaktivität von AKR1C3 verwendet. Die Daten wurden normalisiert (transfizierte Zellen ohne Inhibitor, nur DMSO = 0 % Inhibition; transfizierte Zellen, 10 μ M Inhibitor EM-1404 [F. Labrie et al.
 15 US Patent 6,541,463, 2003] = 100 % Inhibition) und IC₅₀-Werte wurden mit einem 4-Parameter-Fit kalkuliert.

Die beanspruchten pharmakologischen Substanzen wurden mittels des oben beschriebenen zellbasierten Assays auf ihre inhibitorische Wirkung auf das AKR1C3 Enzym untersucht (siehe Tabelle 2). Die Verbindungen zeigten eine starke Inhibition der zellulären AKR1C3 *in vitro* (IC₅₀-
 20 Werte < 100 nM).

Tabelle 2: Inhibition von AKR1C3 der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem zellulären Assay (angegeben sind die Werte für mindestens zwei experimentelle Bestimmungen)

Beispiel- verbindung	Zelluläre AKR1C3 Inhibition IC50 [nmol/l])	Beispiel- verbindung	Zelluläre AKR1C3 Inhibition IC50 [nmol/l])	Beispiel- verbindung	Zelluläre AKR1C3 Inhibition IC50 [nmol/l])
1	13	12	68	17	34
1	27	12	96	17	28
1	28	12	43	20	32
1	66	12	23	20	42
7	83	16	97		
7	150	16	74		

Beispiel 50 (Inhibition von Cyp17A1)

CYP17A1 (Synonym 17 α -Hydroxylase/17,20 Lyase) ist ein Enzym, das an Pregnenolon und an Progesteron eine Hydroxyl-Gruppe an Position 17 des steroidalen D-Rings addiert, wodurch 17 α -Hydroxyprogesteron und 17 α -Hydroxypregnenolon gebildet wird. Nachfolgend wird

5 Dehydroepiandrosteron und Androstendion gebildet. Der bekannte CYP17A1 Inhibitor *Abirateron* wird zum Beispiel für die Therapie von metastasiertem, kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Versagen einer Docetaxel-basierten Chemotherapie eingesetzt (Urologe **2010**, 49, 64–68). Abiraterone blockiert die Androgensynthese und Estrogensynthese im gesamten Körper und senkt demnach die Hormonproduktion nicht gewebespezifisch, was zu unerwünschten Nebenwirkungen führt (vgl.

10 Pressemitteilung der *FDA, U.S. Food and Drug Administration* vom 28. April 2011).

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, obwohl sie einen aromatischen stickstoffhaltigen Heterocyclus an Position 17 des steroidalen Gerüsts zeigen, CYP17A1 nicht oder nur sehr schwach inhibieren.

Assaybeschreibung:

15 Die Inhibition der CYP17A1 durch die Testverbindungen wurde mittels rekombinantem Enzym evaluiert. Humane CYP17A1 wurde in *E. coli* exprimiert (Ehmer, P. B. et al.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 75, 57–63 (2000)). Die Microsomale Fraktion und 140 μ L Phosphatpuffer (50 mM Na-Phosphat, 1mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM Dithiothreitol, pH 7.4) mit einer Mischung aus Progesteron (24.95 μ M) und ³H-Progesterone (0.05 μ M, 101.3 Ci/mmol), 50 μ M eines NADPH

20 Regenerationssystems (in Phosphatpuffer mit 10 mM NADP⁺, 100 mM Glukose-6-Phosphat und 2.5 U Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase) und den entsprechenden Testsubstanzen (in 5 μ L DMSO) wurden einzeln bei 37°C für 5 Minuten präinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe des Enzyms gestartet und nach 30 Minuten Inkubation bei 37°C durch Zugabe von 50 μ L 1 N Salzsäure gestoppt.

Die Steroide wurden mit Ethylacetat extrahiert. Nach Verdampfen der organischen Phase wurden die

25 Steroide in Acetonitril aufgenommen. 16 α -Hydroxyprogesteron, 17 α -Hydroxyprogesteron und Progesteron wurden mit Acetonitril/Wasser (45:55) als mobile Phase auf einer C18 *reverse phase* Chromatographiesäule (Nucleodur C18 Gravity, 3 μ m, Macherey-Nagel, Düren) auf einem HPLC System (Agilent 1100 Series, Agilent Technologies, Waldbronn) getrennt. Detektion und Quantifizierung der Steroide wurde mittels eines Radioflow Detektors (Berthold Technologies, Bad

30 Wildbad) durchgeführt. Die Inhibition wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\%Inhibition = \frac{\%(17\alpha-Hydroxyprogesteron+16\alpha-Hydroxyprogesteron)}{\%(17\alpha-Hydroxyprogesteron+16\alpha-Hydroxyprogesteron)+Progesteron} \cdot 100$$

Jeder Wert wurde aus mindestens drei unabhängigen Experimenten berechnet. Der finale IC₅₀ Wert wurde als Mittelwert aus 3 oder 4 unabhängigen IC₅₀ Werten berechnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen keine Inhibition von Cyp17A1 (Tabelle 3), dagegen ist der bekannte Cyp17A1 Inhibitor Abirateron (als freie Base eingesetzt) im verwendeten Assay aktiv.

Tabelle 3: Inhibition von *humaner* CYP17

Beispielverbindung	IC ₅₀ ± SD (μM)
	CYP17
Abirateron	0.029 ± 0.004
4	IC ₅₀ > 20 μM
20	IC ₅₀ > 20 μM

5 Beispiel 51 (AKR1C1,2,4-inhibitorische Wirkung)

Die AKR1C1 / AKR1C2 / AKR1C4-inhibitorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen zur Bestimmung der Selektivität dieser Erfindung wurde in dem in den folgenden Absätzen beschriebenen Assay gemessen.

Im Wesentlichen wird die Enzymaktivität durch die Quantifizierung des NADPH (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat) Verbrauchs bei der Umsetzung von Phenanthrenquinon (PQ) durch die AKR1C-Enzyme gemessen.

Als Enzyme wurden rekombinantes humanes AKR1C1, AKR1C2 sowie AKR1C4 (Aldo-keto reductase family 1 member C1, 2, 4) (GenBank Accession No. NM_001353.5, NM_001354, NM_001818) verwendet. Dieses wurde als GST (Glutathion-S-Transferase)-Fusionsprotein in *E.coli* exprimiert und mittels Glutathion-Sepharose-Affinitätschromatographie gereinigt. Durch Thrombinverdau mit anschließender Größenausschlusschromatographie wurde das GST entfernt (Dufort, I., Rheault, P., Huang, XF., Soucy, P., and Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

Für den Assay wurden 50 nl einer 100-fach konzentrierten Lösung der Testsubstanz in DMSO sowie 90 μL Assaypuffer [50 mM Kalium-Phosphatpuffer pH 7, 0,0022% (w/v) Pluronic F-127, 0,02 % BSA (w/v), 170 μM NADPH, 100 nM PQ] in eine schwarze 96well-Mikrotiterplatte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Deutschland) pipettiert. Zum Starten der Reaktion wurden 10 μL Enzym [20 nM] hinzugegeben und die Fluoreszenz zum Zeitpunkt 0 bei 460 nm (Anregung bei 355 nm) mit einem geeigneten Messgerät bestimmt. Die Mischung bei 37°C für 3h inkubiert, und die Fluoreszenz am Reaktionsende bestimmt.

Die Differenz der Fluoreszenzintensitäten wurde als Maß für den Verbrauch an NADPH und damit für die Enzymaktivität von AKR1C1, -2 bzw. -4 verwendet. Die Daten wurden normalisiert (Enzymreaktion ohne Inhibitor = 0 % Inhibition; alle anderen Assaykomponenten, aber kein Enzym = 100 % Inhibition). Üblicherweise wurden die Testsubstanzen auf derselben Mikrotiterplatte bei 10 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 10 μM bis 1 pM getestet (10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM, 1 pM). Wie beschrieben wurden die beanspruchten

pharmakologischen Substanzen auf ihre inhibitorische Wirkung auf die AKR1C Enzyme -1, -2 und -4 untersucht (siehe Tabelle 4). **Tabelle 4:** Inhibition von AKR1C1, -2 bzw. -4 der erfindungsgemäßen Verbindungen (angegeben sind die Werte für zwei experimentelle Bestimmungen)

Beispiel- verbindung	AKR1C1 Enzym Inhibition IC ₅₀ [nmol/l]	AKR1C2 Enzym Inhibition IC ₅₀ [nmol/l]	AKR1C4 Enzym Inhibition IC ₅₀ [nmol/l]
1	Kein Effekt	Kein Effekt	Kein Effekt
1	Kein Effekt	Kein Effekt	Kein Effekt
Phenolphthalein	46	554	21
Phenolphthalein	60	438	17

5 Beispiel 52 (kinetische Löslichkeit)

Die kinetischen Löslichkeiten der erfindungsgemäßen Substanzen wurden durch Laser Nephelometrie bestimmt.

Zur Aufnahme der Daten wurden folgende Instrumente verwendet:

Liquid Handling System: Hamilton Star

10 Nephelometer: Nepheloskan Ascent

Folgende Chemikalien und Materialien wurden verwendet:

DMSO

Di-Natriumhydrogenphosphat Dihydrat

Kaliumdihydrogenphosphat

15 Gummi Arabicum

Herstellung der Phosphat Puffer pH 7.4:

Lösung 1: 9.71 g Di-Natriumhydrogenphosphat Dihydrat und
1.65 g Kaliumdihydrogenphosphat gelöst in 1 Liter Wasser

Lösung 2: 10 mg Gummi Arabicum gelöst in 1 Liter Wasser

20 150 ml Lösung 1 und 100 ml Lösung 2 wurden mit 750 ml Wasser verdünnt.

Experimentelles Protokoll:

150 µl einer 10 mM DMSO Stammlösung wurde in eine Platte (deep-well plate, Abgene, PP, 1.2 ml) pipettiert. Die Stammlösung wurde mit DMSO verdünnt was zu einer neuen Multi-Titerplatte (MTP, Greiner bio-one, PS, V-Form) führte mit acht Konzentrationen: 10/5/2.5/1.25/0.625/0.313/0.156 und 0.078 mM.

261 µl Phosphat Puffer wurden in eine weitere Platte (96 cliniplatte, UB Thermo Electron Corporation) transferiert und mit 9 µl der DMSO Stammlösungen versetzt.

Die Konzentration des Ko-Solvens DMSO wurde bei 3% konstant gehalten.

30 Die erhaltenen Platten (cliniplattes) wurden im Nephelometer vermessen.

Folgende nephelometrische Löslichkeiten wurden bestimmt:

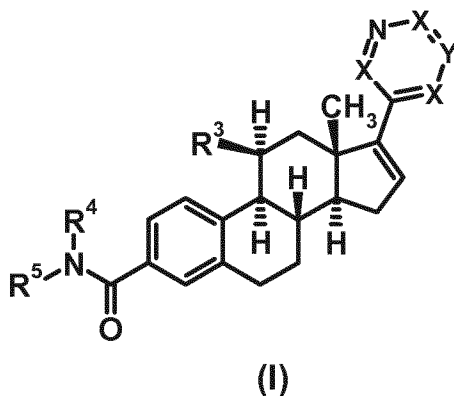
Beispiel	Nephelometrische Löslichkeit [mg/l] bei pH = 7.4
21	158
22	153
28	166
29	24
33	80
35	22
38	145
40	145
43	154
EM-1404	18

Beispiel 53: Bestimmung der anti-androgenen Wirkung

Die antiandrogene Wirkung der Substanz wurde in erwachsenen Affen (*Macaca fascicularis*) gemessen, als Surrogat für die antiproliferativen Effekte im Prostatakrebs und dessen Metastasen. Die Affen (4 pro Gruppe) wurden auf oralem Wege mittels Schlundsonde mit 1, 3 oder 10 mg/kg Substanz oder mit Vehikel während 4 Wochen behandelt. Die Größe der Prostata und der Samenblase wurde am Anfang des Experimentes und nach einer, zwei, drei und vier Wochen durch Ultraschall bestimmt. Die Abnahme des Gewichtes dieser Organe wurde als Nachweis für die Antiandrogenezität der Substanzen genommen. Zusätzlich wurden die Blutkonzentrationen (im Serum oder im Plasma) verschiedener Steroide (DHEA, Testosterone, Androstendione, Hydroxyprogesterone) und Prostaglandinen (PGD₂, PGJ₂, PGF₂alpha) am Anfang des Experiments und nach einer, zwei, drei oder vier Wochen bestimmt. Da AKR1C3 sowohl im Steroid- wie auch im Prostaglandinsyntheseweg eine Rolle spielt, werden Änderungen in den Blutkonzentrationen dieser Steroide und Prostaglandine als Indiz für die *in vivo* Wirkung der Substanzen genommen.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



wobei

- 5 X unabhängig voneinander Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R^1 substituiert sein kann,
- Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R^2 substituiert sein kann,
- R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl,
- 10 C_2 - C_6 -Alkinyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkyl, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, Nitril, Nitro, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-(C=O)CH_3$, Carboxyl, Hydroxyl, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NHCH_3$, $-(C=O)NHCH_2CH_3$, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$ oder $-SO_2N(CH_3)_2$,
- 15 R^3 Wasserstoff oder Halogen,
- R^4 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl, welche gegebenenfalls mit bis zu 6 Halogenatomen substituiert sind und gegebenenfalls einfach oder zweifach substituiert sind mit Hydroxyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy,
- 20 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl, wobei C_1 - C_6 -Alkyl und C_3 - C_6 -Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 6 Halogenatomen substituiert sind und gegebenenfalls einfach oder zweifach substituiert sind mit Hydroxyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxy- C_2 - C_6 -alkoxy, C_1 - C_6 -Halogenalkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, 3-10gliedriges
- 25 Heterocycloalkyl, Aryl- C_1 - C_6 -alkyl, Heteroaryl- C_1 - C_6 -alkyl, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)OR'$,

- 83 -

-N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R',
 -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂,
 -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', wobei Aryl, Heteroaryl, Aryl-
 C₁-C₆-alkyl und Heteroaryl-C₁-C₆-alkyl gegebenenfalls einfach oder mehrfach
 5 unabhängig voneinander substituiert sind mit R⁶ und 3-10gliedriges
 Heterocycloalkyl gegebenenfalls einfach oder mehrfach unabhängig voneinander
 substituiert ist mit R'

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom einen 4-7gliedrigen Ring,
 10 welcher gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder zwei Substituenten
 bestehend aus:

Halogen, Nitril, Hydroxyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₂-C₆-Alkenyl,
 C₂-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl,
 -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OH, -C(=O)OR',
 15 -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R',
 -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH,
 C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂,
 -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆-Alkyl-S-, -S(=O)R',
 -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', wobei Aryl und
 20 Heteroaryl gegebenenfalls einfach oder mehrfach unabhängig voneinander
 substituiert sind mit R⁶

und in welchem 5-, 6- oder -7gliedrigen Ring gegebenenfalls eine oder mehrere
 Methylengruppen durch NH, NR', O oder S ersetzt sind,

R⁶ Halogen, Nitril, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Halogenalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkyl,
 25 C₃-C₁₀-Cycloalkyl, 3-10gliedriges Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, -C(=O)R', -
 C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR',
 -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂,
 -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂,
 -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR',
 30 -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R',
 -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Halogenalkoxy,
 -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH,
 C₁-C₆-Alkyl-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR',
 -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'',

R' und R'' unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Halogenalkyl

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

5 wobei

X Kohlenstoff substituiert mit Wasserstoff,

Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R^2 substituiert sein kann,

R^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitril, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, $-(C=O)CH_3$,

10 R^3 Wasserstoff oder Fluor,

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, Butyl, Cyclopropyl oder 2,2,2-Trifluorethyl,

R^5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, 2,2,2,-Trifluorethyl, 3,3,3-Trifluorpropyl, 2-Fluorethyl, 2-Sulfamoylethyl, 3-Sulfamoylpropyl, (1*S*,2*R*)-2-Hydroxycyclopentyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, (1*S*,2*S*)-2-Hydroxycyclopentyl, (3*R*)-4-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl, (2*S*)-1-Hydroxybutan-2-yl, (2*R*)-1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl, 3-Hydroxybutan-2-yl, 2-Hydroxyethyl, 3,3,3-Trifluor-2-hydroxypropyl, 2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)ethyl, 1*H*-Tetrazol-5-ylmethyl, 2-(Methylsulfamoyl)ethyl, 3-Amino-3-oxopropyl, 3-(Methylamino)-3-oxopropyl, 2-Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl, (2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, (2*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl, (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl, 2,3-Dihydroxybutyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, 3-(Methylsulfinyl)propyl, 2-(Methylsulfonyl)ethyl, 3-(Methylsulfonyl)propyl, 2-(*S*-Methylsulfonimidoyl)ethyl, (2*R*)-2-Hydroxypropyl, (2*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-(Isopropylsulfonyl)ethyl, (3-Methyloxetan-3-yl)methyl, (2*S*)-2-Hydroxypropyl, 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, N-Methylpiperazinyl, 1-Oxidithiomorpholinyl, 1,1-Dioxidithiomorpholin-4-yl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-(Trifluormethyl)piperidin-4-yl, (3*R*)-3-Hydroxypiperidinyl, (2*S*)-2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)pyrrolidinyl, N-Methyl-L-prolinamidyl und L-Prolinamidyl

30

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1-2,
wobei

X Kohlenstoff substituiert mit Wasserstoff,

5 Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R² substituiert sein kann,

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl, Nitril, Methoxy, Trifluormethyl,

R³ Wasserstoff oder Fluor,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl oder Cyclopropyl,

10 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, 2-Sulfamoyl-ethyl, 3-Sulfamoyl-propyl, (1*S*,2*R*)-2-Hydroxycyclopentyl, 3-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl, (1*S*,2*S*)-2-Hydroxycyclopentyl, (3*R*)-4-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl, (2*S*)-1-Hydroxybutan-2-yl, (2*R*)-1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl, 3-Hydroxybutan-2-yl, 2-Hydroxyethyl, 3,3,3-Trifluor-2-hydroxypropyl, 2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)ethyl, 1*H*-Tetrazol-5-ylmethyl, 2-(Methylsulfamoyl)ethyl, 3-Amino-3-oxopropyl, 3-(Methylamino)-3-oxopropyl, 2-Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl, (2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, (2*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl, (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl, 2-(Methylsulfinyl)ethyl, (2*R*)-2-Hydroxypropyl, (2*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl, 2-Methoxyethyl, 2-(Isopropylsulfonyl)ethyl, (3-Methyloxetan-3-yl)methyl, (2*S*)-2-Hydroxypropyl oder 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom

25 Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, (3*R*)-3-Hydroxypiperidinyl, (2*S*)-2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)pyrrolidinyl, *N*-Methyl-L-prolinamidyl oder L-Prolinamidyl

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1-3,
30 wobei

X Kohlenstoff substituiert mit Wasserstoff,

Y Kohlenstoff oder Stickstoff, wobei der Kohlenstoff mit R² substituiert sein kann,

- 86 -

R² Wasserstoff, Fluor, Nitril, Methoxy oder Trifluormethyl,

R³ Wasserstoff oder Fluor,

R⁴ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Isopropyl,

R⁵ Wasserstoff, Ethyl, 2-Sulfamoyl-ethyl, (1*S*,2*R*)-2-Hydroxycyclopentyl, 3-Hydroxy-
 2,2-dimethylpropyl, (1*S*,2*S*)-2-Hydroxycyclopentyl, (3*R*)-4-Hydroxy-3-
 methylbutyl, 1-(Hydroxymethyl)cyclopentyl, (2*S*)-1-Hydroxybutan-2-yl, (2*R*)-1-
 Hydroxy-3-methylbutan-2-yl, 3-Hydroxybutan-2-yl, 2-Hydroxyethyl, 3,3,3-
 Trifluor-2-hydroxypropyl, 2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)ethyl, 1*H*-Tetrazol-5-ylmethyl, 2-
 (Methylsulfamoyl)ethyl, 3-Amino-3-oxopropyl, 3-(Methylamino)-3-oxopropyl, 2-
 Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl, (2*S*)-2,3-Dihydroxypropyl, 3-
 Hydroxypropyl, (2*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl, (2*R*)-2,3-Dihydroxypropyl, 2-
 (Methylsulfinyl)ethyl, (2*R*)-2-Hydroxypropyl, (2*S*)-1-Hydroxypropan-2-yl, 2-
 Methoxyethyl, 2-(Isopropylsulfonyl)ethyl, (3-Methyloxetan-3-yl)methyl, (2*S*)-2-
 Hydroxypropyl oder 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem direkt verknüpften Stickstoffatom

4-Hydroxypiperidiny, (3*R*)-3-Hydroxypiperidiny, (2*S*)-2-(1*H*-Tetrazol-5-
 yl)pyrrolidiny, *N*-Methyl-L-prolinamidyl oder L-Prolinamidyl

bedeuten oder deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder
 eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 – 4, ausgewählt aus einer Gruppe, die die folgenden
 Verbindungen enthält:

- 17-(3-Pyridyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Methoxypyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-[5-(Trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(Pyrimidin-5-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Cyanpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 11β-Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 11β-Fluor-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-sulfamoyl-ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-
 carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxycyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-
 carboxamid

- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxycyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*R*)-3-(hydroxymethyl)butyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[1-(hydroxymethyl)cyclopentyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- [17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl](4-hydroxypiperidin-1-yl)keton
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(hydroxymethyl)propyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*R*)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- [17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl][(R)-3-hydroxypiperidin-1-yl]keton
- rel-17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methylpropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-isopropylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*RS*)-3,3,3-trifluor-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(3-Pyridyl)-*N*-(2-sulfamoyl)ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-(2-Sulfamoyl)ethyl)-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-[2-(*N*-Methylsulfamoyl)ethyl]-17-[5-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-(3-Amino-3-oxopropyl)-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[3-(methylamino)-3-oxopropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- [17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl][(S)-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl]keton
- 1-{[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl]carbonyl}-*N*-methyl-L-prolinamid
- 1-{[17-(5-Fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-yl]carbonyl}-L-prolinamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-{2-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]propyl}estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid

- *N*-Ethyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-[(*S*)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(3-hydroxypropyl)-*N*-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-[(*RS*)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)-*N*-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-[(*R*)-2,3-Dihydroxypropyl]-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(methylsulfinyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*R*)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- *N*-Ethyl-17-(5-fluorpyridin-3-yl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*S*)-1-(hydroxymethyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-methoxyethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(isopropylsulfonyl)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(3-methyloxetan-3-yl)methyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-methylestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[(*S*)-2-hydroxypropyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(5-Fluorpyridin-3-yl)-*N*-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid
- 17-(Pyrimidin-5-yl)-*N*-(2-sulfamoyl)ethyl)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamid

und deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Solvate oder Salze oder eine Mischung bestehend aus den Vorgenannten.

- 5 6. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 10 7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Endometriose, von Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, der Dysmenorrhö, des Prostata Karzinoms, der Prostata Hyperplasie, der Akne, der Seborrhö, des Haarausfalls, der frühzeitigen Geschlechtsreife, des polyzystischen ovariellen Syndroms, des Brustkrebses, des Lungenkrebses, des Endometriumkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms, des Blasenkarzinoms, der Non-Hodgkin-Lymphome, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der Adipositas, oder des inflammatorischen Schmerzes.

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
9. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Endometriose, von Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, der Dysmenorrhö, des Prostata Karzinoms, der Prostata Hyperplasie, der Akne, der Seborrhö, des Haarausfalls, der frühzeitigen Geschlechtsreife, des polyzystischen ovariellen Syndroms, des Brustkrebses, des Lungenkrebses, des Endometriumkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms, des Blasenkarzinoms, der Non-Hodgkin-Lymphome, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der Adipositas, oder des inflammatorischen Schmerzes.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen insbesondere mit selektiven Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs), Estrogenrezeptor (ER) Antagonisten, Aromataseinhibitoren, 17 HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, GnRH-Agonisten und -Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektiven Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgenen, 5 -Reduktase Inhibitoren, selektiven Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagenen, Antigestagenen, orale Kontrazeptiva, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKB $\alpha/\beta/\gamma$; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1 α Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten und Nicht-steroidale Entzündungshemmern (NSAIDs).
11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, der Dysmenorrhö, des Prostata Karzinoms, der Prostata Hyperplasie, der Akne, der Seborrhö, des Haarausfalls, der frühzeitigen Geschlechtsreife, des polyzystischen ovariellen Syndroms, des Brustkrebses, des Lungenkrebses, des Endometriumkarzinoms, des Nierenzellkarzinoms, des Blasenkarzinoms, der Non-Hodgkin-Lymphome, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), der Adipositas, oder des inflammatorischen Schmerzes.

13. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1-5, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale, intrauterine und orale Applikation.