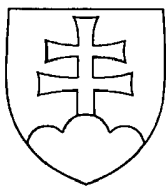


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 22.12.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/369 954
(32) Dátum priority: 09.01.95
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 07.05.97
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

1648-95

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 401/04,
C 07D 403/04,
A 61K 31/395

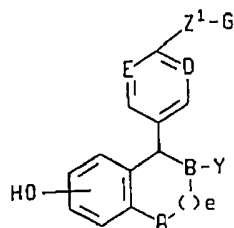
(71) Prihlasovateľ: PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Cameron Kimberly O., East Lyme, CT, US;
Jardine Paul A. DaSilva, Providence, RI, US;
Rosati Robert L., Stonington, CT, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Agonisty/antagonisty estrogénu**

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé všeobecné symboly majú význam uvedený v opise, sú agonistami/antagonistami estrogénu a samé o sebe sú užitočné pri liečení a prevencii obezity, rakoviny prsníkov, osteoporózy, endometriózy, kardiovaskulárnych chorôb a choroby prostaty. Farmaceutické prostriedky na ich báze a medzi-produkty na ich výrobu.



(I)

Agonisty/antagonisty estrogénu

Oblasť techniky

Vynález sa týka agonistov a antagonistov estrogénu a ich farmaceutických použití.

Doterajší stav techniky

Hodnota prírodného estrogénu a syntetických látok vykazujúcich estrogénnu účinnosť spočíva v ich lekárskejších a terapeutických aplikáciách. Tradičné vyratúvanie terapeutických aplikácií samotných estrogénov alebo ich kombinácií s inými účinnými činidlami zahŕňa aplikácie, ako je orálna kontracepcia; uľava od symptómov menopauzy; prevencia hroziaceho alebo habituálneho potratu; uľava od dysmenorey; uľava od dyfunkčného maternicového krvácania; pomoc pri vývoji vajec; liečba akné; zníženie nadmerného rastu chlpov u žien /hirsutizmu/; prevencia kardiovaskulárnych chorôb; liečenie osteoporózy; liečenie karcinómu prostaty a potlačenie laktácie post-partum [Goodman a Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics /7. vydanie/ Macmillan Publishing Company, 1985, str. 1421 až 1423]. V dôsledku toho sa stále zvyšuje záujem na nájdení novosyntetizovaných látok tohto typu a zistení nových aplikácií známych dôkazateľne estrogénnych zlúčenín, t.j. zlúčenín, ktoré sú schopné napodobniť pôsobenie estrogénu v estrogénovo responzívnych tkanivách.

Z hľadiska farmakológov, ktorí majú záujem na vývoji nových liečiv užitočných na liečenie humánnych chorôb a špecifických patologických stavov, je najdôležitejšie zaistiť zlú-

čeniny s určitou dokázateľnou funkciou podobajúcou sa funkcii estrogénu, ale bez proliferačných vedľajších účinkov. Ako príklad tohto hľadiska je možné uviesť osteoporózu, t.j. chorobu pri ktorej dochádza ku krehnutiu kostí. Pri tejto chorobe sa za použitia úplne aktívnych estrogénov dosahuje značné zlepšenie, ale v dôsledku známeho zvýšeného rizika rakoviny maternice u pacientov chronicky liečených aktívnymi estrogénmi, nie je z klinického hľadiska radno dlhodobo liečiť osteoporózu u intaktných žien úplne aktívnymi estrogénmi. Agonisty estrogénu sú teda predmetom prvoradého záujmu.

Osteoporóza je systemická choroba kostry, pre ktorú je charakteristická malá hmotnosť kostí a zhoršovanie kostného tkaniva, v dôsledku ktorých dochádza ku zvýšeniu krehkosti kostí a náchylnosti ku zlomeninám. V USA postihuje táto choroba viac ako 25 miliónov ľudí a každý rok vyvoláva viac ako 1,3 milióna zlomenín zahŕňajúcich 500 000 zlomenín chrbtice, 250 000 zlomenín bedra a 240 000 zlomenín zápästia. Celkové náklady na liečenie týchto zlomenín dosahujú v národnom meradle 10 miliárd dolárov. Najzávažnejšie sú zlomeniny bedra, pretože 5 až 20 % pacientov s týmito zlomeninami umiera a u viac ako 50 % pacientov, ktorí prežijú, pretrváva postihnutie.

Starší ľudia sú vystavení najväčšiemu riziku osteoporózy a predpokladá sa, že tento problém bude významne rásť so starnutím populácie. Odhaduje sa, že vo svetovom meradle dôjde v priebehu nasledujúcich 60 rokov ku strojnásobeniu počtu zlomenín a podľa jednej štúdie má dôjsť roku 2050 celkom ku 4,5 milióna zlomenín bedra na svete.

Ženy sú ohrozené osteoporózou viac ako muži. U žien dochádza k významnému urýchleniu straty kostnej hmoty v prie-

behu piatich rokov po menopauze. Z iných faktorov zvyšujúcich toto riziko je možné uviesť fajčenie, nadmerné používanie alkoholu, sedavý spôsob života a nízky príjem vápnika.

Estrogén sa používa pri prevencii osteoporózy alebo pri strate kostnej hmoty u žien po prechode; jedná sa o jediné liečenie, ktoré nepochybne zníži početnosť zlomenín. Estrogén však stimuluje maternicu a je spojovaný so zvýšeným rizikom endometriálnej rakoviny. Aj keď sa predpokladá, že riziko endometriálnej rakoviny je možné znížiť súčasným podávaním progestogénu, pretrváva obava z možného zvýšeného ohrozenia rakovinou prsníka pri podávaní estrogénu.

Black et al. oznámili v EP 0 605 193 A1, že estrogén, najmä keď sa podáva orálne, znižuje hladinu LDL v plazme a zvyšuje hladinu prospešných lipoproteínov s vysokou hustotou /HDL/. Dlhodobá liečba estrogénom sa však dáva do súvislosti s rôznymi poruchami vrátane zvýšeného ohrozenia rakovinou maternice a možno rakovinou prsníka, čo vedie mnoho žien k tomu, aby sa takému liečeniu vyhli. Nedávno navrhnuté liečebné režimy, zamerané na zníženie ohrozenia rakovinou, ako je podávanie kombinácií progestogénu a estrogénu, vyvolávajú u pacientov neprijateľné krvácanie. Okrem toho kombinácia progesterónu s estrogénom zrejme otupuje cholesterol v sére, čo znižuje účinnosť estrogénu. Významné nežiadúce účinky spojené s liečením estrogénom zvyrazňujú nutnosť vyvinúť alternatívne terapie pre hypercholesterolémiu, ktoré by mali žiadaný vplyv na LDL v sére, ale ktoré by nemali nežiadúce účinky.

Existuje potreba zaistiť zlepšené agonisty estrogénu, ktoré by mali selektívne účinky na rôzne telesné tkanivá. Tamoxifén, 1-(4- β -dimetylaminoetoxyfenyl)-1,2-difenylbut-1-én, je antiestrogén, ktorý má paliatívny účinok na rakovinu

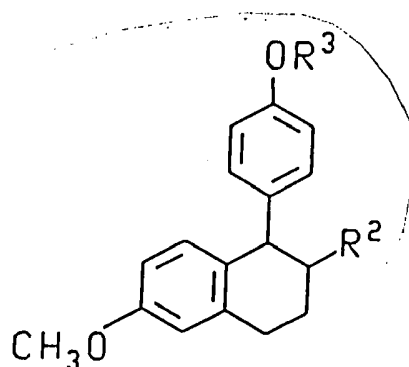
prsníka, ale oznámilo sa, že má estrogénnu účinnosť v maternici. Gill-Sharma et al., J. Reproduction and Fertility /1993/ 99, 395, uvádzajú, že tamoxifén v dávke 200 až 400 mg/kg/deň znižuje hmotnosť vajec a sekundárnych pohlavných orgánov u potkaních samcov. Nedávno sa oznámilo [Osteoporosis Conference, Scrip. No. 1812/13. apríla 16/20, 1993, str. 29], že raloxifén, 6-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-3-[4-(2-piperidinoetoxy) benzoyl] benzo[b]tiofén, napodobňuje priaznivý účinok estrogénu na kosti a lipidy, ale na rozdiel od estrogénu má minimálny stimulačný účinok na uterus /Breast Cancer Res. Treat. 10(1). 1987 str. 31 až 36, Jordan, V. C. et al./

Neubauer et al., The Prostate 23:245 /1993/ uvádza, že liečenie potkaních samcov raloxifénom vyvoláva regresiu ventrálnej prostaty.

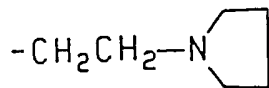
Raloxifén a podobné zlúčeniny sú popísané ako antiestrogénne a antiandrogénne látky, ktoré sú účinné pri liečení určitých rakovín mliečnej žľazy a prostaty /viď US patent č. 4 418 068 a Charles D. Jones et al., J. Med. Chem. 1984, 27, 1057 až 1066/.

Jones et al. v US patente č. 4 133 814 popisujú deriváty 2-fenyl-3-aroylbenzotiofénu a 2-fenyl-3-aroylbenzotiofén-1-oxidov, ktoré sú užitočné ako kontracepčné činidlá a činidlá, ktoré tiež potláčajú rast tumorov mliečnej žľazy.

Lednicer et al., J. Med. Chem., 12, 881 /1969/ popisujú antagonisty estrogénu, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu

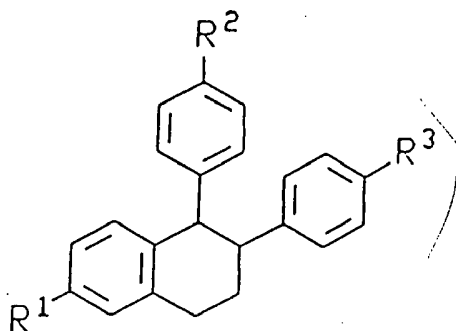


kde R^2 predstavuje fenylskupinu alebo cyklopentylskupinu a R^3 predstavuje atóm vodíka, skupinu vzorca



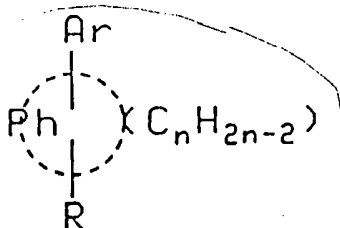
alebo $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$.

Bencze et al. J. Med. Chem., 10, 138 /1967/ vyrobili rad tetrahydronaftalénov so zámerom oddeliť estrogénnu, kontracepčnú a hypocholesterolemickú účinnosť. Tieto zlúčeniny zodpovedajú všeobecnému vzorcu



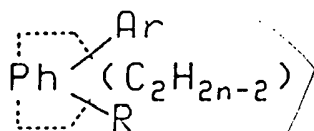
kde R^1 predstavuje atóm vodíka alebo metoxyskupinu; R^2 predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, metoxyskupinu alebo skupinu vzorca $\text{OPO}(\text{OCH}_2\text{H}_5)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2COOH alebo $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$.

V US patente č. 3 234 090 sú popísané zlúčeniny, ktoré vykazujú estrogénne a antifugálne vlastnosti, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu



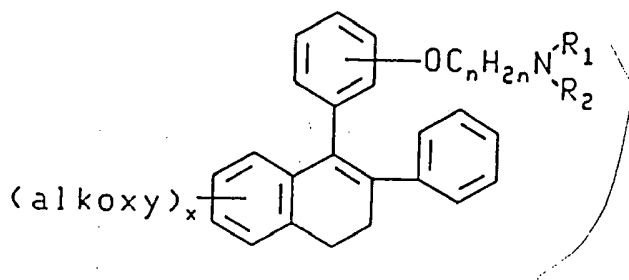
kde Ph predstavuje 1,2-fenylénový zvyšok, Ar predstavuje monocyklickú karbocyklickú arylskupinu, ktorá je substituovaná terciárnou amino-nižšou alkoxy skupinou, v ktorej je terciárna aminoskupina oddelená od oxyskupiny aspoň dvomi atómami uhlíka; R predstavuje atóm vodíka, alifatický zvyšok, karbocyklický arylový zvyšok, karbocyklický aralifatický zvyšok, hetrocyklický arylový zvyšok alebo hetrocyklický aralifatický zvyšok; skupina všeobecného vzorca $-(C_nH_{2n-2})-$ predstavuje nerozvetvený alkylénový zvyšok s 3 až 5 atómami uhlíka nesúci skupiny Ar a R; ich soli, N-oxidy, soli ich N-oxidov a kvartérne amóniové zlúčeniny, ako aj spôsob výroby týchto zlúčenín.

V US patente č. 3 277 106 sú popísané zásadité estery, ktoré vykazujú estrogénne, hypocholesterolemické a kontracepčné účinky, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu



kde Ph predstavuje 1,2-fenylénový zvyšok, Ar predstavuje monocyklický arylový zvyšok, ktorý je substituovaný aspoň jednou amino-nižšou alkyloxy skupinou, v ktorej je atóm dusíka oddelený od atómu kyslíka aspoň dvomi atómami uhlíka; R predstavuje arylový zvyšok a zvyšok vzorca $-(C_nH_{2n-2})-$ predstavuje nižšiu alkylénskupinu, ktorá spoločne so zvyškom Ph tvorí šesť- alebo sedemčlenný kruh, ktorého dva kruhové atómy uhlíka nesú skupinu Ar a R, ich soli, N-oxidy, soli ich N-oxidov a kvartérne amóniové zlúčeniny.

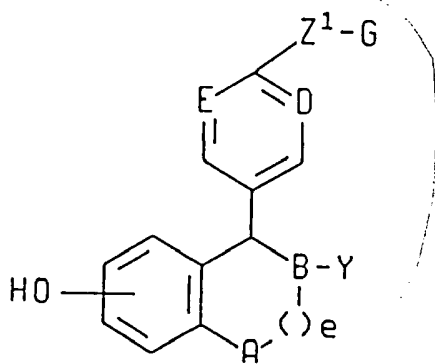
Lednicer et al. V J. Med. Chem. 10, 78 /1967/ a v US patente č. 3 274 213 popisujú zlúčeniny vzorca



kde R_1 a R_2 nezávisle predstavuje vždy nižšiu alkylskupinu, alebo obidva dohromady tvoria spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, päť- až sedemčlenný nasýtený heterocyklický zvyšok.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

A predstavuje skupinu CH_2 alebo NR;

B, D a E predstavuje nezávisle vždy CH alebo N;

Y predstavuje

(a) fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov s významom R^4 ;

- (b) naftylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov s významom R^4 ;
- (c) cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až dvomi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R^4 ;
- (d) cykloalkenylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až dvomi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R^4 ;
- (e) päťčlennú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho $-O-$, $-NR^2-$ a $-S(O)_n-$ a ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R^4 ;
- (f) šesťčlennú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho $-O-$, $-NR^2-$ a $-S(O)_n-$ a ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R^4 ; alebo
- (g) bicyklický kruhový systém, ktorý je tvorený päť- alebo šesťčlenným heterocyklickým kruhom prikonenzovaným k fenylovému kruhu, pričom tento heterocyklický kruh obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho $-O-$, $-NR^2-$ a $-S(O)_n-$ a je prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov s významom R^4 ;

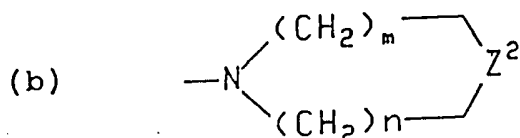
nými z množiny substituentov vo význame R^4 ;

Z^1 predstavuje skupinu všeobecného vzorca

- (a) $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- (b) $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$;
- (c) $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3-$; alebo
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca

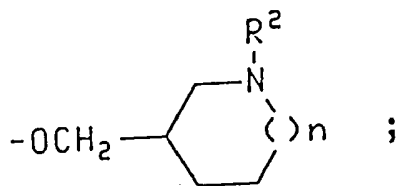
- (a) NR^7R^8 ;



kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, m predstavuje číslo 1, 2 alebo 3, Z^2 predstavuje $-NH-$, $-O-$, $-S-$ alebo $-CH_2-$; ktorá je prípadne kondenzovaná prostredníctvom susedných atómov uhlíka s jedným alebo dvomi fenylovými kruhmi; a prípadne nezávisle substituovaná na uhlíku jedným až tromi substituentmi a prípadne nezávisle substituovaná na dusíku chemicky vhodným substituentom zvoleným z množiny významov R^4 ; alebo

- (c) bicyklický aminový zvyšok s 5 až 12 atómami uhlíka, ktorý je buď premostený alebo kondenzovaný a je prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny významov R^4 ; alebo

Z^1 a G dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca



W představuje skupinu vzorca

(a) $\text{-CH}_2\text{-}$;

(b) -CH=CH- ;

(c) -O- ;

(d) $\text{-NR}^2\text{-}$;

(e) $\text{-S(O)}_n\text{-}$;

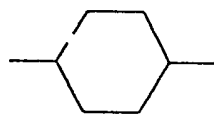
(f) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-C-} \end{array}$;

(g) $\text{-CR}^2(\text{OH})\text{-}$;

(h) $\text{-CONR}^2\text{-}$;

(i) $\text{-NR}^2\text{CO-}$;

(j)



alebo

(k) $\text{-C}\equiv\text{C-}$;

R představuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 a R^3 nezávisle predstavuje

(a) atóm vodíka nebo

(b) alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 predstavuje

(a) atóm vodíka;

(b) atóm halogénu;

(c) alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

(d) alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

(e) acyloxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

- (f) alkylioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (g) alkylsulfínylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (h) alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (i) hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (j) arylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONHOR}$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;
- (p) alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
- (q) dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí;
- (r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- (s) $-\text{NO}_2$;
- (t) arylskupinu; alebo
- (u) hydroxyskupinu;

R^5 a R^6 nezávisle predstavuje vždy alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo dohromady tvoria karbocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka;

R^7 a R^8 predstavuje nezávisle vždy

- (a) fenylskupinu;
- (b) nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka;
- (c) heterocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka, ktorý obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho $-\text{O}-$, $-\text{N}-$ a $-\text{S}-$;
- (d) atóm vodíka;
- (e) alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo
- (f) R^7 a R^8 dohromady s R^5 alebo R^6 tvoria troj- až osemčlenný kruh, ktorý obsahuje dusík;

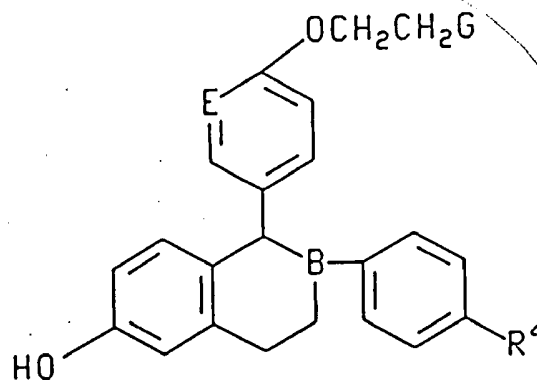
R^7 a R^8 v lineárnej alebo kruhovej forme sú prípadne substituované až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, halogén, alkoxy skupinu, hydroxyskupinu a karboxyskupinu;

kruh, ktorý je tvorený R^7 a R^8 , je prípadne kondenzovaný k fenylovému kruhu;

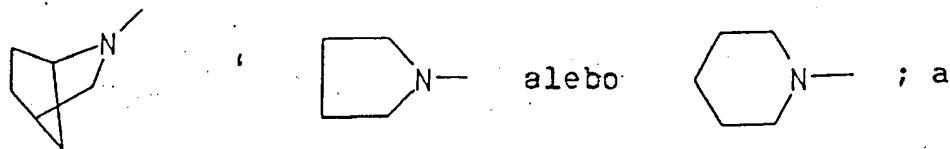
- | | |
|---|------------------------------------|
| e | predstavuje číslo 0, 1 alebo 2; |
| m | predstavuje číslo 1, 2 alebo 3; |
| n | predstavuje číslo 0, 1 alebo 2; |
| p | predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3; |
| q | predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3; |

ich optické a geometrické izoméry, netoxické farmakologicky vhodné adičné soli s kyselinami, N-oxidy a kvartérne amóniové soli.

Prednostnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca



kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca



R^4 predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru alebo chlóru a

B a E predstavuje nezávisle vždy CH alebo atóm dusíka.

Osobitne prednostné zlúčeniny sú zvolené zo súboru zahŕňajúceho:

cis-6-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yloxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol;

(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yloxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol;

cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yloxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol;

cis-1-[6'-pyrolidinoetoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalén;

1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-(4''-fluórfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín;

cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yloxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol a

1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín.

Ďalším aspektom tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, najmä prednostné zlúčeniny všeobecného vzorca I,

ako liečivá na liečenie alebo prevenciu chorôb zvolených zo súboru zahŕňajúceho rakovinu prsníka, osteoporózu, endometriózu, kardiovaskulárne choroby a hypercholesterolémiu u cicavčích samcov alebo samíc a benígnej hypertrofie prostaty a karcinómov prostaty u cicavčích samcov.

Ešte ďalším aspektom tohto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, najmä prednostné zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako liečivá na liečenie alebo prevenciu obezity.

Ďalším predmetom vynálezu je farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu chorôb zvolených zo súboru zahŕňajúceho rakovinu prsníka, osteoporózu, obezitu, kardiovaskulárne choroby, hypercholesterolémiu, endometriózu a chorobu prostaty, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I a farmaceuticky vhodný nosič.

Iným predmetom tohto vynálezu sú medziprodukty užitočné na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I. Týmito medziproduktami sú 1-{2-[4-(6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl)fenoxyl]etyl}pyrolidín a 1-{2-[4-(2-bróm-6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl)fenoxyl]etyl}pyrolidín.

Pod označením "chlóralkylskupina s 1 až 3 atómami uhlíka" a "fluóralkylskupina s 1 až 3 atómami uhlíka" sa rozumie metylakupina, etylskupina, propylskupina a izopropylskupina, ktorá je substituovaná do ľubovoľného žiadaného stupňa atómami chlóru alebo fluóru v rozmedzí od jedného atómu až do úplnej substitúcie. Pod označením "cykloalkylskupina s 5 až 7 atómami uhlíka" sa rozumie cyklopentylskupina, cyklohexylskupina a cykloheptylskupina.

Pod označením "halogén" sa rozumie chlór, bróm, jód a fluór. Pod označením "aryl" /Ar/ sa rozumie fenylskupina a

naftylskupina, z ktorých každá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentami nezávisle zvolenými z množiny významov symbolu R^4 definovaného vyššie. DTT znamená dithio-treitol, DMSO znamená dimetylsulfoxid a EDTA znamená kyselinu etyléndiamíntetraoctovú.

Agonisty estrogénu sú tu definované ako chemické zlúčeniny, ktoré sú schopné viazať sa na miesta receptorov estrogénu v cicavčom tkanive a napodobňovať pôsobenie estrogénu v jednom alebo vo viacerých tkanivách.

Antagonisty estrogénu sú tu definované ako chemické zlúčeniny, ktoré sú schopné viazať sa na miesta receptorov estrogénu v cicavčom tkanive a blokovať účinky estrogénu v jednom alebo vo viacerých tkanivách.

Odborníkom v tomto odbore je jasné, že určité substituenty nachádzajúce sa vo vyššie uvedených definíciách budú navzájom chemicky nekompatibilné alebo nekompatibilné s heteroatómami nárokovanych zlúčenín. Takým nekompatibilitám je potrebné sa vyhnúť pri výbere zlúčenín podľa vynálezu. Podobne určité funkčné skupiny budú v priebehu syntetických postupov vyžadovať chrániace skupiny, čo je odborníkom v tomto odbore tiež zrejmé.

Odborníkom v tomto odbore je zrejmé aj to, že určité zlúčeniny podľa vynálezu budú obsahovať atómy, ktoré sa môžu vyskytovať v určitej konkrétnej optickej alebo geometrickej konfigurácii. Do rozsahu vynálezu patria všetky izoméry. Prednosť sa dáva napríklad ľavotočivým izomérom s konfiguráciou cis. Odborníkom v tomto odbore je ďalej zrejmé aj to, že niektoré zlúčeniny podľa vynálezu je možné premieňať na rôzne farmaceuticky vhodné estery a soli. Všetky také estery a soli patria tiež do rozsahu tohto vynálezu.

Pod označením "choroba prostaty" sa v tomto popise rozumie benígna hyperplázia prostaty alebo karcinóm prostaty.

Liečivá na liečbu chorôb prostaty, rakoviny prsníka, obezity, kardiovaskulárnych chorôb, hypercholesterolémie a osteoporózy podľa vynálezu obsahujú ako účinnú prísadu zlúčeninu všeobecného vzorca I, jej soľ alebo ester. Farmaceuticky vhodnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú zvyčajne používané soli netoxického typu, ako sú soli s organickými kyselinami /napríklad kyselinou mravčou, kyselinou octovou, kyselinou trifluóroctovou, kyselinou citrónovou, kyselinou maleínovou, kyselinou vínnoú, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou alebo kyselinou toluénsulfónovou/, s anorganickými kyselinami /napríklad kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou alebo kyselinou fosforečnou/ a aminokyselinami /napríklad kyselinou asparágovou alebo kyselinou glutámovou/. Tieto soli je možné pripravovať spôsobmi, ktoré sú o sebe známe odborníkom v tomto odbore.

Liečivá na liečbu chorôb prostaty, rakoviny prsníka, obezity, kardiovaskulárnych chorôb, hypercholesterolémie a osteoporózy podľa vynálezu je možné podávať živočíchom, vrátane ľudí, orálne alebo parenterálne vo forme obvyklých farmaceutických prostriedkov, ako sú kapsuly, mikrokapsuly, tablety, granuly, prášky, obličky, pilulky, čapíky, injekcie, suspenzie a sirupy.

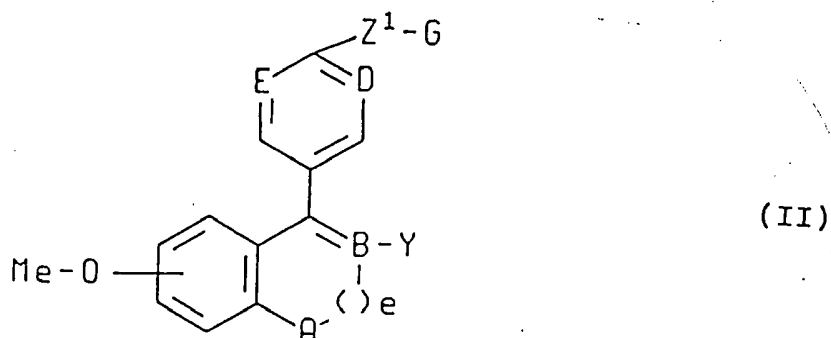
Liečivá na liečbu chorôb prostaty, rakoviny prsníka, obezity, kardiovaskulárnych chorôb, hypercholesterolémie a osteoporózy podľa vynálezu sa môžu vyrábať spôsobmi, ktoré sa zvyčajne používajú v tomto odbore za použitia konvenčných organických alebo anorganických prísad, ako sú excipienty /napríklad sacharóza, škrob, manitol, sorbitol, lak-

tóza, glukóza, celulóza, mastenec, fosforečnan vápenatý alebo uhličitan vápenatý/, spojivá /napríklad celulóza, metylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, polypropylpyrolidón, polyvinylpyrolidón, želatína, arabská guma, polyetylénglykol, sacharóza alebo škrob/, napučiavacie látky /napríklad škrob, karboxymetylcelulóza, hydroxypropylškrob, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydrogenuhlícitan sodný, fosforečnan vápenatý alebo citran vápenatý/, mazadlá /napríklad stearan horečnatý, ľahká bezvodá kyselina kremičitá, mastenec alebo laurylsíran sodný/, ochucovadlá /napríklad kyselina citrónová, mentol, glycín alebo pomarančový prášok/, konzervačné činidlá /napríklad benzoát sodný, hydrogensiričitan sodný, metylparabén alebo propylparabén/, stabilizátory /napríklad kyselina citrónová, citran sodný alebo kyselina octová/, suspenzné činidlá /napríklad metylcelulóza, polyvinylpyrolidón alebo stearan hlinitý/, disperzné činidlá /napríklad hydroxypropylmetylcelulóza/, riedidlá /napríklad voda/ a voskové základy /napríklad kakaové maslo, biela vazelína alebo polyetylénglykol/. Množstvo účinnej prísady vo farmaceutickom prostriedku má byť také, aby sa s ním dosiahol žiadaný terapeutický účinok. Vhodné množstvo je napríklad v rozmedzí od asi 0,1 do asi 50 mg vzhľadom na jednotkovú dávkovú formu, určenú ako na orálne, tak na parenterálne podávanie.

Účinná prísada sa humánnym pacientom môže zvyčajne podávať raz až štyrikrát denne v podobe jednotkovej dávky s veľkosťou 0,1 až 50 mg. Vyššie uvedené dávkovanie sa môže vhodne meniť v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a zdravotného stavu pacienta, ako i od typu podávania. Prednostná dávka u humánnych pacientov leží v rozmedzí od 0,25 do 25 mg. Prednostne sa podáva jedna dávka za deň.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa ľahko pripravujú reakciami, ktoré sú ilustrované v nasledujúcich reakčných schémach.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I sa účelne pripravujú z nenasýtených medziproduktov všeobecného vzorca II



hydrogenáciou za prítomnosti katalyzátora na báze ušľachtileného kovu v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči tejto reakcii. Tlak a teplota nie sú kritickými parametrami a hydrogenácia sa normálne uskutočňuje niekoľko hodín pri teplote miestnosti za tlaku vodíka v rozmedzí od 137 kPa do 550 kPa.

Hydrogenovaný produkt sa izoluje, prípadne prečistí a éterová skupina sa štiepi pôsobením kyslého katalyzátora v rozpúšťadle inertnom voči reakcii pri teplote v rozmedzí od 0 do 100 °C v závislosti od použitého kyslého katalyzátora. Zistilo sa, že na túto reakciu je vhodný bromovodík pri zvýšených teplotách, ako aj bromid boritý a chlorid hlinitý pri teplotách v rozmedzí od 0 °C do teploty okolia.

Produkt všeobecného vzorca I sa môže izolovať a prečistiť štandardnými postupmi.

Medziprodukty všeobecného vzorca II, kde A predstavuje metylénskupinu a B, D a E predstavujú skupiny vzorca CH, sú popísané v US patente č. 3 274 213; J. Med. Chem. 10, 78 /1967/; J. Med. Chem. 10, 138 /1967/ a J. Med. Chem. 12, 881

/1969/. Všetky vyššie i ďalej uvedené citácie sú tu uvedené ako náhrada za prenesenie ich celého obsahu do popisu tohto vynálezu. Tieto zlúčeniny je možné vyrobiť aj postupmi popísanými ďalej.

Výroba zlúčenín všeobecného vzorca I, kde $e = 1$, $A = \text{CH}_2$, $Z^1 = \text{OCH}_2\text{CH}_2$, $G =$ cykloalkylaminoskupina a $B = \text{CH}$, je znázornená v schéme 1. Zlúčeniny 1-2, kde D a E predstavuje vždy skupinu CH , je možné pripraviť alkyláciou 4-brómfenolu príslušným N -chlóretylamínom za použitia uhličitanu draselného ako zásady v polárnom aprotónnom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid, pri zvýšených teplotách. Prednostnou teplotou je 100°C . Zlúčeniny 1-2, kde D a/alebo E predstavuje atóm dusíka, sa syntetizujú za použitia nukleofilnej vytesňovacej reakcie. Pri tejto reakcii sa na dibromidy /1-1/ pôsobí hydroxyetylcykloalkylamínmi za podmienok fázového prenosu, a tým sa získajú bromované amíny /1-2/ [Synthesis, 77, 573 /1980/]. Po výmene halogénu za kov, ktorá sa uskutočňuje pôsobením n -butyllítia alebo kovového horčička, sa bromované amíny /1-2/ premenia na príslušné lítiumsubstituované alebo magnéziumpulchované reakčné činidlá, ktoré sa podrobia reakcii pri nízkej teplote prednostne za prítomnosti chloridu cézneho /bez chloridu cézneho táto reakcia tiež prebieha/ so 6-metoxi-1-tetralónom. Po kyslom spracovaní reakčnej zmesi sa získajú buď karbinoly /1-3/ alebo styrény /1-4/. Reakciou karbinolov /1-3/ alebo styrénov /1-4/ s bromačným činidlom, ako je pyridíniumbromidperbromid, sa získajú bromované styrény /1-5/. Bromidy /1-5/ sa nechajú reagovať s aryl- alebo heteroarylzinkiumchloridmi alebo aryl- alebo heteroarylborovými kyselinami za prítomnosti katalyzátora na báze kovového paládia, ako je napríklad tetrakis(trifenylfosfín)paládium /0/, za vzniku diarylstyrénov /1-6/ [Pure & Applied Chem. 63, 419 /1991/ a Bull. Chem. Soc. Jpn. 61, 3008 až 3010 /1988/]. Na prípravu prednostných zlúčenín sa pri tejto reakcii použijú substituované fenylzinkiumchloridy alebo substituované

fenylboronové kyseliny. Arylzinkiumchloridy sa pripravujú rozkladom príslušného lítiovaného reakčného činidla bezvodým chloridom zinočnatým. Arylboronové kyseliny, ktoré nie sú obchodne dostupné, sa pripravujú rozkladom príslušného aryl-lítiovaného činidla trialkylborátom, prednostne trimetyl- alebo triizopropylborátom, po ktorom nasleduje spracovanie vodným roztokom kyseliny [Acta Chemica Scan. 47, 221 až 230 /1993/]. Lítiované reakčné činidlá, ktoré nie sú obchodne dostupné, sa pripravujú výmenou halogénu za kov z príslušného bromidu alebo iného halogenidu pôsobením n-butyl- alebo terc-butyllítia. Alternatívne je možné lítiované reakčné činidlo pripraviť lítiáciou uľahčenou prítomnosťou heteroatómu; tento spôsob je popísaný v Organic Reactions, zv. 27, kapitola 1. Katalytickou hydrogenáciou zlúčenín 1-6 za prítomnosti napríklad hydroxidu paládnateho na aktívnom uhlí, sa získajú príslušné intermediárne dihydrometoxylúčeniny, ktoré sa následne demetylujú pôsobením bromidu boritého v metylénchloride pri 0 °C alebo pôsobením 48% bromovodíka v kyseline octovej pri teplote 80 až 100 °C za vzniku cieľových štruktúr 1-7. Získané zlúčeniny sú racemické a racemáty sa dajú štiepiť na enantioméry vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou za použitia stĺpca chirálnej stacionárnej fázy, ako sú stĺpce Chiralcel OD. Optické štiepenie sa dá alternatívne uskutočniť prekryštalizovaním diastereomerických solí vytvorených s opticky čistými kyselinami, ako je napríklad 1,1'-binaftyl-2,2'-diylhydrogenfosfát /viď príklad 8/.

čis-Zlúčeniny /1-7/ je možné izomerizovať na trans-zlúčeniny pôsobením zásady /viď príklad 2/.

Ak D a/alebo E predstavuje atóm dusíka, môžu sa medzi-produkty všeobecného vzorca II a zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravovať z príslušných dihalogénpyridínov alebo pyri-

midínov spôsobom ilustrovaným v schéme 1 a dôkladne popísaným v príklade 6 pre výrobu 6-fenyl-5-[6-(2-pyrolidin-1-yl-etoxy)pyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-olu.

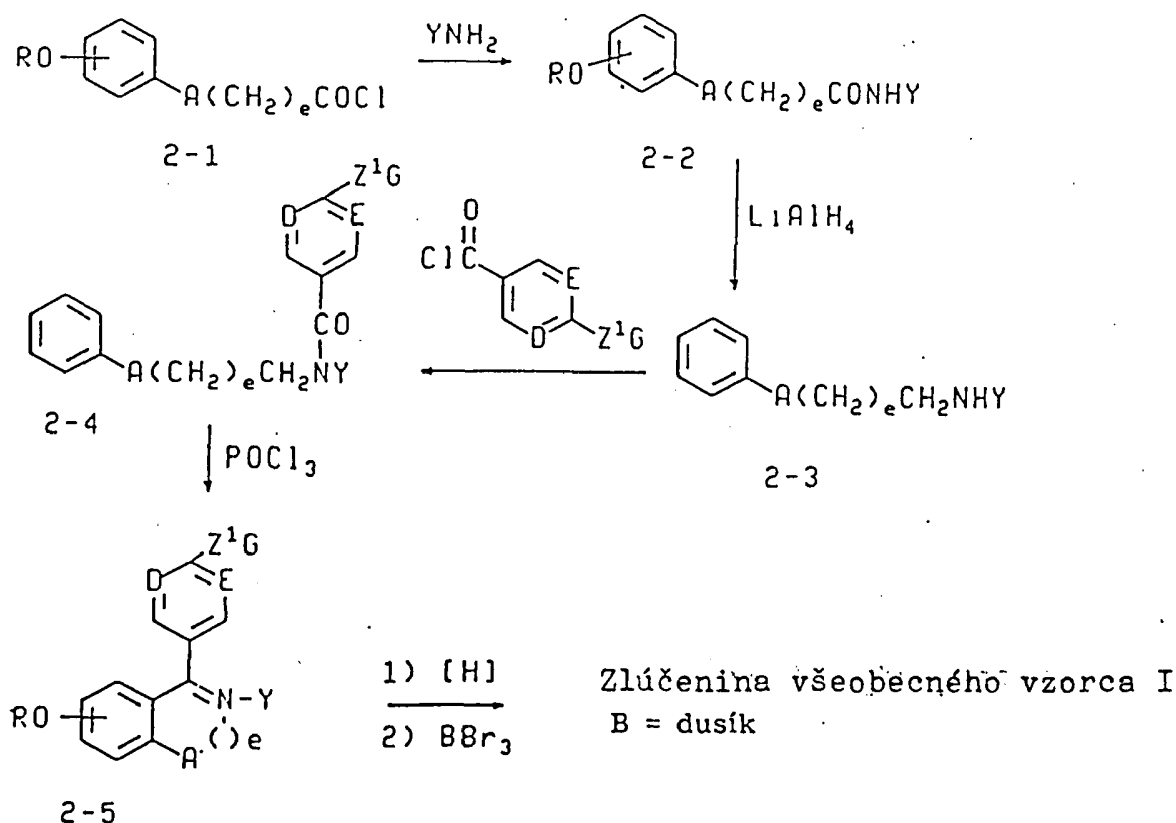
Metyléter zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde $e = 1$, $A = CH_2$, $Z^1 = OCH_2CH_2$, $G =$ pyrolidinyľ, D, E a $B = CH$ a $Y =$ fenyl, je možné účelne pripravovať i tak, že sa v prvom stupni uskutoční hydrogenácia nafoxidínu /Upjohn & Co., 700 Portage Road, Kalamazoo, MI 49 001 USA/ v rozpúšťadle inertnom voči tejto reakcii za prítomnosti katalyzátora na báze ušľachtilého kovu. Teplota a tlak nie sú kritickými parametrami pri tejto reakcii. Reakcia sa účelne uskutočňuje v etanole pri teplote miestnosti približne 20 hodín za tlaku 343 kPa.

Druhý stupeň spočíva v odštiepení metoxyskupiny, čo sa uskutočňuje účelne pri teplote miestnosti za použitia kyslého katalyzátora, ako je bromid boritý, v rozpúšťadle inertnom voči tejto reakcii pri teplote 80 až 100 °C pôsobením bromovodíka a kyseliny octovej. Vzniknutý produkt sa izoluje konvenčnými metódami a prípadne premení na soľ s kyselinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde B predstavuje dusík, sa pripravujú postupmi ilustrovanými v schémach 2 a 3 a v príkladoch 3 až 5 a 10 až 12.

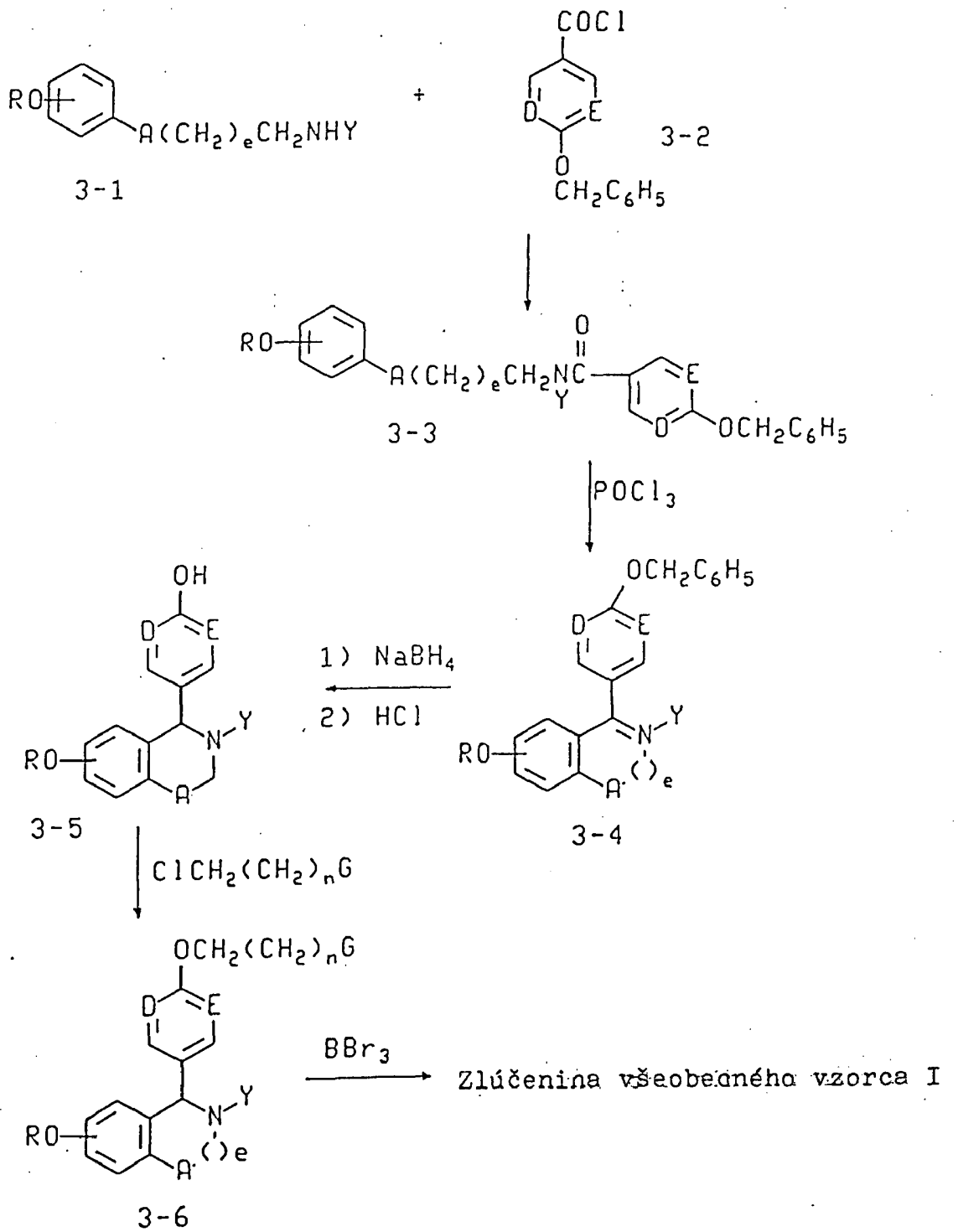
Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca I, kde B predstavuje dusík, je znázornená v schéme 2. Chloridy arylsubstituovaných kyselín /2-1/ poskytnú pri reakcii s primárnymi amínmi arylsubstituované sekundárne amidy /2-2/. Tieto zlúčeniny sa redukujú lítiumaluminiumhydridom v éterovom rozpúšťadle na sekundárne amíny /2-3/. Nasledujúcou acyláciou zlúčenín /2-3/ aroylchloridmi sa získajú terciárne amidy /2-4/, ktoré sa cyklizujú v horúcom trichlorid-oxide fosforečnom na dihydroizochinolíniové soli /2-5/. Redukciou tetrahydroborátom sodným sa zo zlúčenín /2-5/ získajú alkoxytetrahydroizochinolíny. Cieľové štruktúry sa získajú z posledných uvedených zlúčenín de_metyláciou bromidom boritým v metylénchloride.

S c h é m a 2



Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca I, kde B predstavuje dusík, je popísaná aj v schéme 3. Sekundárne amíny /3-1/ sa acyláciou benzyloxycaroylchloridmi /3-2/ premenia na terciárne amidy /3-3/, ktoré cyklizáciou horúcim trichloridoxidom fosforečným poskytnú soli dihydroizochinolínu /3-4/. Redukciou zlúčenín /3-4/ tetrahydroborátom sodným a nasledujúcou debenzyláciou vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej sa získajú izochinolíny /3-5/, ktoré sa podrobia alkylácii vhodne funkcionalizovanými chloridmi a demetyláciou bromidom boritým za vzniku žiadaných cieľových štruktúr.

S c h é m a 3



Zlúčeniny podľa vynálezu sú cennými agonistami estrogénu a farmaceutickými činidlami alebo medziproduktami na ich výrobu. Tie z nich, ktoré sú agonistami estrogénu, sú užitočné na aplikácie, ako je orálna kontracepcia, úľava od symptómov menopauzy; prevencia hroziaceho alebo habituálneho potratu; úľava od dysmenorey; úľava od dysfunkčného maternicového krvácania; úľava od endometriózy; pomoc pri vývoji vaječníkov; liečba akné; zníženie nadmerného rastu chlupov u žien /hirsutizmu/; prevencia a liečenie kardiovaskulárnych chorôb; prevencia a liečenie aterosklerózy; prevencia a liečenie osteoporózy; liečenie benígnej hyperplázie prostaty a karcinómu prostaty; liečenie obezity a potlačenie laktácie post-partum. Tieto činidlá vykazujú aj prospešný účinok na hladinu lipidov v plazme a ako také sú užitočné pri liečení a prevencii hypercholesterolémie.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú agonistami estrogénu v kostiach, ale zároveň sú aj antiestrogénmi v prsnom tkanive a ako také sú užitočné pri liečení a prevencii rakoviny prsníka.

Potláčanie a prevencia endometriózy

Na chirurgickú indukciu endometriózy sa použije protokol popísaný v Jones, Acta Endocrinol. /Kodaň/ 106: 282 až 288. Použijú sa dospelé samice myši Charles River Sprague-Dawley CD^(R) s hmotnosťou 200 až 240 g. Kožou a svalstvom telesnej steny sa vedie šikmý ventrálny rez. Vyreže sa segment pravého rohu maternice, myometrium sa oddelí od endometria a segment sa rozreže pozdĺžne. Kúsok endometria s rozmermi 5 x 5 mm s epitelovou výstelkou obrátenou smerom k telesnej stene sa prišije v štyroch rohoch ku svalu za použitia polyestrového šijacieho materiálu /Ethiflex, 7-0^(R). Kritériom

životaschopnosti štepu je akumulácia tekutiny, ktorá sa podobá akumulácii, ku ktorej dochádza v maternici v dôsledku stimulácie estrogénom.

Tri týždne po transplantácii endometriálneho tkaniva /+3 týždne/ sa zvieratá laparotomizujú, kaliperom sa odmeria objem explantátu /dĺžka x šírka x výška/ v mm a zaháji sa liečba. Zvieratám sa 3 týždne podáva subkutánne v dávke 10 až 1 000 mg/kg/deň zlúčenina všeobecného vzorca I. Kontrolným zvieratám s endometriálnymi explantátmi sa 3 týždne vstrekuje subkutánne kukuričný olej v dávke 0,1 ml/deň. Na konci tretieho týždňa liečby /+6 týždňov/ sa zvieratá laparotomizujú a stanoví sa objem explantátov. 8 týždňov po ukončení liečby /+14 týždňov/ sa zvieratá usmrtia a explantáty sa znova zmerajú. Štatistická analýza objemu explantátu sa uskutoční analýzou variancie.

Účinok na hmotnosť prostaty

Samcom potkana Sprague Dawley s vekom 3 mesiace sa podáva subkutánnymi injekciami vehikulum /10% etanol vo vode/, estradiol /30 µg/kg/, testosterón /1 mg/kg/ alebo zlúčenina všeobecného vzorca I každý deň počas celkom 14 dní /počet zvierat v skupine je 6/. Po 14 dňoch sa zvieratá usmrtia, vyberie sa im prostata a stanoví sa čerstvá hmotnosť prostaty. Vypočíta sa stredná hmotnosť a štatistická významnosť /pomocou Studentovho testu/ / $p < 0,05$ / vzhľadom na kontrolnú skupinu ošetrovanú len vehikulom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I významne / $p < 0,05$ / znižujú hmotnosť prostaty v porovnaní so skupinou ošetrovanou vehikulom. Testosterón nemá žiadny účinok, zatiaľčo estrogén v dávke 30 mg/kg významne znižuje hmotnosť prostaty.

Minerálna hustota kostí

Minerálna hustota kostí je meradlom minerálneho obsahu kostí, na ktorý pripadá viac ako 80 % pevnosti kostí. Pokles minerálnej hustoty kostí s vekom a/alebo chorobou znižuje pevnosť kostí a spôsobuje, že sú náchylnejšie ku zlomeninám. Minerálny obsah kostí sa presne meria u ľudí i zvierat röntgenovou absorpciometriou pri dvoch energetických úrovniach /DEXA/ tak, že je možné kvantifikovať také malé zmeny, ako je 1 %. Pri súčasnej štúdií sa DEXA použila na vyhodnotenie zmien minerálnej hustoty kostí v dôsledku nedostatku estrogénu po ovariektómii /chirurgickom odstránení vaječníkov/ a liečbe vehikulom, estradiolom /E2/, keoxifenom /raloxifenom/ alebo inými agonistami estrogénu. Účelom tejto štúdie bolo vyhodnotiť schopnosť zlúčenín podľa vynálezu zabrániť poklesu minerálneho obsahu kostí v dôsledku deficiencie estrogénu.

Samiciam potkana Sprague-Dawley s vekom 4 až 6 mesiacov sa vykoná bilaterálna ovariektómia alebo fingovaná operácia a nechajú sa zotaviť z anestézie. Potkanom sa s.c. injekciou alebo orálnou sondou podávajú rôzne dávky /napríklad 10 až 1000 µg/kg/ deň/ zlúčeniny všeobecného vzorca I celkom 28 dní. V prípade všetkých zlúčenín sa odvážené množstvo rozpustí v 10% etanole v sterilnom roztoku chloridu sodného. Po 28 dňoch sa potkany usmrtia, vyberú sa im stehenné kosti a zbavia sa svalstva. Stehenné kosti sa umiestnia vždy do zariadenia Hologic QDR100W /Hologic Inc., Waltham, MA, USA/ a za použitia software s vysokým rozlíšením od firmy Hologic sa stanoví minerálna hustota v distálnej časti femuru v mieste v rozmedzí od 1 do 2 cm od distálneho konca femuru. Minerálna hustota kostí sa stanoví tak, že sa minerálny obsah kostí delí plochou distálneho femuru. Každá skupina zahŕňa najmenej 6 zvierat. U každého zvieraťa sa zistí stredná minerálna hustota a potom sa za použitia t-testu vypočítajú štatistic-

ké rozdiely / $p < 0,05$ / medzi skupinou, v ktorej bola uskutočnená ovariektómia a skupinou, v ktorej bola uskutočnená fingovaná operácia.

In vitro stanovenie väzby k receptorom estrogénu

Uskutoční sa väzbová skúška in vitro, pri ktorej sa zisťuje schopnosť zlúčenín podľa vynálezu vytesniť [^3H]-estradiol z humánneho receptora estrogénu získaného rekombinantnými metódami v kvasinke za účelom stanovenia väzbovej afinity zlúčenín podľa vynálezu k receptoru estrogénu. Pri tomto stanovení sa použijú nasledovné látky:

1. skúškový tlmivý roztok TD-0,3 /obsahujúci 10 nM Tris s pH 7,6, 0,3 M chlorid draselný a 5 mM DTT s pH 7,6/;
2. [^3H]-estradiol, ako rádioligand /od firmy New England Nuclear/;
3. estradiol od firmy Sigma, ako studený ligand a
4. rekombinantný humánný receptor estrogénu hER,

Vyrobí sa roztok skúšanej zlúčeniny v TD-0,3 s prísadou 4 % DMSO a 16 % etanolu. Tritiovaný estradiol sa rozpustí v TD-0,3 na výslednú koncentráciu na stanovenie 5 nM. Aj hER sa zriedi TD-0,3 tak, aby v každej skúšobnej jamke bolo prítomných 4 až 10 μg proteínu celkom. Pracuje sa s mikrotitrovými miskami a ku každému inkubátu sa pridá 50 μl studeného estradiolu /nešpecifická väzba/ alebo roztoku zlúčeniny, 20 μl roztoku tritiovaného estradiolu a 30 μl roztoku hER. V každej miske sa nachádzajú vždy tri replikácie celkovej väzbovej a meniacej sa koncentrácie zlúčeniny. Misky sa inkubu-

jú cez noc pri 4 °C. Potom sa väzbová reakcia ukončí prídavkom a premiešaním so 100 ml 3% hydroxylapatitu v 10 mM Tris s pH 7,6. Inkubácia sa uskutočňuje 15 minút pri 4 °C. Zmesi sa odstredia a pelety sa štyrikrát premyjú vždy 1% roztokom zmáčadla Triton X100 v 10 mM Tris s pH 7,6. Hydroxylapatitové pelety sa suspendujú v kvapaline Ecoscint A a za použitia β -scintigrafie sa stanoví rádioaktivita. Pri všetkých údajoch sa vypočíta stredná hodnota počtu rádioaktívnych impulzov za minútu /cpm/ z troch replikácií. Špecifická väzba sa vypočíta odčítaním nešpecifického počtu rádioaktívnych impulzov za minútu /tento počet je definovaný ako cpm, ktoré zvyšujú po oddelení reakčnej zmesi obsahujúcej rekombinantný receptor, rádioligand a nadbytok neoznačeného ligandu/ od hodnoty cpm zodpovedajúcej celkovej väzbe /táto hodnota je definovaná ako cpm, ktoré zvyšujú po oddelení reakčnej zmesi obsahujúcej len rekombinantný receptor a rádioligand/. Účinnosť zlúčeniny sa vyjadrí hodnotou IC_{50} /táto hodnota je definovaná ako koncentrácia zlúčeniny, ktorá je potrebná na 50% inhibíciu celkovej špecifickej väzby tritiovaného estradiolu/. Stanoví sa špecifická väzba za prítomnosti meniacich sa koncentrácií zlúčeniny sa vypočíta sa percentový podiel špecifickej väzby v celkovej špecifickej väzbe rádioligandu. Údaje sa vynesú do grafu ako inhibícia zlúčeninou /%/ /lineárna stupnica/ oproti koncentrácii zlúčeniny /logaritmickej stupnica/.

Vplyv na hladinu cholesterolu celkom

Vplyv zlúčenín podľa vynálezu na hladinu celkového cholesterolu v plazme sa meria nasledujúcim spôsobom: Krvné vzorky sa odoberú kardiálnou punkciou anestetizovaným samiciam potkana Sprague Dawley s vekom 4 až 6 mesiacov, ktoré boli bilaterálne ovariektomizované a liečené skúšanou zlúčeninou /podávanou v dávke 10 až 1000 mg/kg/deň, napríklad subkutánne alebo orálne počas 28 dní alebo len vehikulom

rovnako dlhý čas, alebo ktoré boli operované fingovane. Krv sa umiestni do skúmavky obsahujúcej 30 μ l 5% roztoku EDTA /10 μ l EDTA/1 ml krvi/. Plazma sa oddelí 10-minútovou centrifugáciou pri frekvencii otáčania 2500 min^{-1} pri 20 °C a uchováva sa až do stanovenia pri -20 °C. Celkový obsah cholesterolu sa stanoví za použitia štandardnej súpravy na enzymatické stanovenie od firmy Sigma Diagnostics /procedúra č. 352/.

Účinnok na obezitu

Samiciam potkana Sprague-Dawley s vekom 10 mesiacov a hmotnosťou 450 g sa vykoná fingovaná operácia /sham/ alebo ovariektómia /OVX/ a liečia sa orálne vehikulom, 17 α -etinyloestradiolom v dávke 30 μ g/kg/deň alebo zlúčeninou všeobecného vzorca I v dávke 10 až 1000 mg/kg/deň 8 týždňov. V každej podskupine je 6 až 7 myší. Posledný deň štúdie sa u všetkých potkanov stanoví zloženie tela pomocou röntgenovej absorpcio-metrie pri dvoch energetických úrovniach /Hologic QDR-1000/W/ za použitia celého rastrovacieho software, ktorý umožňuje zistiť podiel tukovej hmoty a podiel netučnej hmoty v telesnej hmote.

Pokles tukovej hmoty v tele ukazuje, že agonisty estrogénu všeobecného vzorca I sú užitočné pri prevencii a liečbe obezity.

Farmaceutickým chemikom je jasné, že fyziologicky účinné zlúčeniny obsahujúce dostupné hydroxyskupiny sa často podávajú vo forme farmaceuticky vhodných esterov. Literatúra týkajúca sa takých zlúčenín, ako je estradiol, poskytuje veľký počet príkladov takých esterov. Zlúčeniny podľa vynálezu nie sú v tomto smere žiadnou výnimkou a je možné ich účinne podávať v esterovej forme vzniknutej na hydroxyskupinách tak, ako to odborníci v odbore farmaceutickej chémie

môžu očakávať. Aj keď mechenizmus nebol ešte preskúmaný, predpokladá sa, že estery sa v tele metabolicky štiepia a že skutočným liečivom je i pri podaní esteru hydroxyzlúčenina. Ako je to známe už dlho vo farmaceutickej chémii, čas pôsobenia zlúčeniny je možné nastaviť vhodnou voľbou esterových skupín.

Určitým esterovým skupinám sa ako zložkám zlúčenín podľa tohto vynálezu dáva prednosť. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu obsahovať esterové skupiny v rôznych častiach, ako je to definované vyššie, kde sú tieto skupiny predstavované zvyškami vzorca $-COOR^9$, kde R^9 predstavuje alkylskupinu s 1 až 14 atómami uhlíka, chlóralkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, fluóralkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylskupinu, ktorá je prípadne mono- alebo disubstituovaná alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinou, nitroskupinou, chlóróm, fluórom alebo tri(chlór alebo fluór)-metylskupinou.

Farmaceuticky vhodné adičné soli zlúčenín podľa vynálezu s kyselinami je možné získať zo samotných zlúčenín alebo z ktorýchkoľvek z ich esterov a zahŕňajú farmaceuticky vhodné soli, ktoré sa často používajú vo farmaceutickej chémii. Soli môžu byť vytvorené napríklad s anorganickými alebo organickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, sulfónové kyseliny, ako je napríklad kyselina naftalénsulfónová, kyselina metán-sulfónová a kyselina toluénsulfónová, ďalej kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina vínna, kyselina disírová, kyselina metafosforečná, kyselina jantárová, kyselina mravčia, kyselina ftalová, kyselina mliečna a pod., najvýhodnejšie s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou citrónovou, kyselinou benzoovou, kyselinou maleínovou, kyselinou

octovou a kyselinou propiónovou. Obvykle sa dáva prednosť podávaniu zlúčenín podľa vynálezu vo forme adičných solí s kyselinami tak, ako je to obvyklé pri podávaní farmaceutických činidiel nesúcich zásadité skupiny, ako je napríklad pyroliidínový kruh.

Zlúčeniny podľa vynálezu, ako už bolo uvedené vyššie, sa veľmi často podávajú vo forme adičných solí s kyselinami. Tieto soli sa účelne pripravujú spôsobmi, ktoré sú zvyčajné v organickej chémii, napríklad reakciou zlúčenín podľa vynálezu s vhodnými kyselinami, ako sú kyseliny popísané vyššie. Soli vznikajú rýchlo a s vysokými výťažkami pri nízkych teplotách a často sa pripravujú len tak, že sa zlúčenina izoluje z vhodnej premývacej kyslej kvapaliny použitej v záverečnom stupni syntézy. Soľotvorná kyselina sa rozpustí vo vhodnom organickom rozpúšťadle alebo vodno-organickom rozpúšťadle, ako napríklad v alkanole, ketóne alebo estere. Keď sa má na druhej strane zlúčenina podľa vynálezu získať vo forme voľnej zásady, izoluje sa táto voľná zásada zo záverečného stupňa premývania zásaditou kvapalinou, ako je to v praxi bežné. Pri prednostnej príprave hydrochloridov sa postupuje tak, že sa voľná zásada rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle a vzniknutý roztok sa dôkladne vysuší, napríklad pomocou molekulového sita predtým, ako roztokom začne prebublávať plynný chlorovodík.

Dávka zlúčeniny podľa vynálezu, ktorá sa má podať humánnemu pacientovi, sa mení v pomerne širokom rozsahu a jej posúdenie je v právomoci ošetrojúceho lekára. Je treba zdôrazniť, že môže byť nutné prispôbiť dávku zlúčeniny, ak sa zlúčenina podáva vo forme soli, ako je laurát, t.j. v tom prípade, keď má soľotvorná skupina značnú molekulovú hmotnosť. Zvyčajné rozmedzie účinnej dávky zlúčenín podľa vynálezu je od asi 0,05 do asi 50 mg/deň. Prednostné rozmedzie účinnej dávky je od asi 0,25 do 25 mg/deň. Často je samozrejme praktické rozdeliť dennú dávku podávanej zlúčeniny na nie-

koľko čiastkových dávok, ktoré sa podávajú v rôznych hodinách v priebehu dňa. V každom danom prípade však bude množstvo podávanej zlúčeniny závislé od takých faktorov, ako je rozpustnosť účinnej zložky, použitý prostriedok a cesta podávania.

Cesta podávania zlúčenín podľa vynálezu nemá rozhodujúci význam. O zlúčeninách podľa vynálezu je známe, že sa absorbujú v tráviacom trakte, a preto sa účelne zvyčajne dáva prednosť ich orálnemu podávaniu. Rovnako účinné je však podávanie perkutánne alebo podávanie vo forme čapíkov, kedy dochádza k absorpcii v rekte.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa zvyčajne podávajú vo forme farmaceutických prostriedkov, ktoré tvoria dôležité a nové aspekty tohto vynálezu vďaka prítomnosti týchto zlúčenín. Môžu sa používať akékoľvek bežné typy prostriedkov, ako sú tablety, žuvacie tablety, kapsuly, roztoky, parenterálne roztoky, pastilky, čapíky a suspenzie. Prostriedky sa obvykle spracovávajú na jednotkové dávky alebo účelné zlomky jednotkovej dávky, t. j. na jednotkové liekové formy. Takou jednotkovou liekovou formou môže byť tableta, kapsula alebo vhodný objem kvapaliny.

Všetky zlúčeniny podľa vynálezu je možné ľahko spracovávať na tablety, kapsuly a pod. Roztoky sa prednostne vyrábajú zo solí rozpustných vo vode, ako sú napríklad hydrochloridy.

Všeobecne sa všetky farmaceutické prostriedky vyrábajú spôsobmi obvyklými vo farmaceutickej chémii.

Kapsuly sa pripravujú tak, že sa zlúčenina zmieša s vhodným riedidlom a vhodným množstvom vzniknutej zmesi sa naplní obal kapsuly. Ako vhodné riedidlá je možné uviesť inertné

práškovité látky, ako je škrob najrôznejších druhov, prášková celulóza, najmä kryštalická a mikrokryštalická celulóza, cukry, ako je fruktóza, manitol a sacharóza, obilninová múka a podobné jedlé prášky.

Tablety sa vyrábajú priamym lisovaním, granuláciou za mokra alebo suchou granuláciou. Také prostriedky zvyčajne obsahujú okrem účinnej zlúčeniny riedidlá, spojivá, mazadlá a napučiavadlá. Ako typické riedidlá je možné uviesť napríklad rôzne typy škrobu, laktózu, manitol, kaolín, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, anorganické soli, ako je chlorid sodný, a práškovitý cukor. Je možné použiť aj práškovité deriváty celulózy. Ako spojivá sa v tabletách môžu použiť také látky, ako je škrob, želatína a cukry, ako je laktóza, fruktóza, glukóza a pod. Účelné sú aj prírodné a syntetické živice, ako napríklad arabská guma, algináty, metylcelulóza, polyvinylpyrrolidín a pod. Ako spojivá môžu pôsobiť aj polyetylénglykol, etylcelulóza a vosky.

Tabletoviny musia obsahovať mazadlo zabraňujúce prilipnutiu tablety alebo razidla v lisovadle. Mazadlá sa volia zo súboru klzných pevných látok, ako je mastenec, stearan horečnatý a stearan vápenatý, kyselina stearová a hydrogenované rastlinné oleje.

Látky podporujúce rozpad /dezintegračné prísady/ pôsobia v tabletách ako látky, ktoré po navlhčení tablety napučiavajú a tabletu rozbijú, pričom dôjde k uvoľneniu účinnej zlúčeniny. Také látky zahŕňajú škroby, íly, celulózy, algíny a živice. Môže sa použiť najmä napríklad kukuričný a zemiakový škrob, metylcelulóza, agar, bentonit, drewná celulóza, práškovitá prírodná huba, katexové živice, kyselina algínová, guarová guma, citrusová vláknina a karboxymetylcelulóza, ako aj laurylsíran sodný.

Tablety sa často poťahujú cukrami, ktoré pôsobia ako ochucovadlá a tesniace látky, alebo filmotvornými ochrannými činidlami za účelom modifikácie rozpúšťacieho profilu tablety. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné spracovávať aj na žuvacie tablety. Pritom sa používajú, ako je to bežne zavedené v praxi, veľké množstvá látok s príjemnou chuťou, ako je manitol.

Ak sa má zlúčenina podľa vynálezu podávať ako čapík, používajú sa pri výrobe vhodných farmaceutických prostriedkov obvyklé základové hmoty. Tradičným základom pre čapíky je kakaové maslo, ktoré je možné modifikovať prídavkom voskov tak, aby sa jeho teplota topenia nepatrne zvýšila. V širokom rozsahu sa na tento účel používajú základy pre čapíky miešateľné s vodou, ktoré obsahujú najmä polyetylénglykoly s rôznou molekulovou hmotnosťou.

Účinok zlúčenín podľa vynálezu je možné odložiť alebo predĺžiť vhodnou voľbou farmaceutického prostriedku. Tak napríklad je možné vyrobiť pomaly sa rozpúšťajúce pelety s obsahom zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sa zavedú do tabliet alebo do kapsúl. Túto techniku je možné zlepšiť tak, že sa vyrobia pelety s niekoľkými rôznymi rýchlosťami rozpúšťania a kapsuly sa naplnia zmesou takých peliet. Tablety alebo kapsuly je možné poťahovať filmom, ktorý odoláva rozpúšťaniu vopred určenej doby. Aj parenetrálne prostriedky je možné modifikovať tak, aby pôsobili dlhší čas, keď sa zlúčenina rozpustí, alebo suspenduje v olejovitom alebo emulgovanom vehikule, ktoré umožňujú len malú dispergáciu v sére.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Pre rozsah vynálezu sú určujúce priložené patentové nároky.

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

cis-6-Fenyl-5-[4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol

Stupeň A

cis-1-{2-[4-(6-Metoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl)fenoxy]etyl}pyrolidín

Roztok hydrochloridu 1-{2-[4-(6-metoxy-2-fenyl-3,4-dihydronaftalén-1-yl)fenoxy]etyl}pyrolidínu /nafoxidénhydrochlorid/ /1,0 g, 2,16 mmol/ v 20 ml absolútneho etanolu s obsahom 1,0 g hydroxidu paladného na uhlíku sa 19 hodín hydrogenuje za tlaku 343,5 kPa pri 20 °C. Získaná zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Získa sa 863 mg /93 %/ cis-1-{2-[4-(6-metoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl)fenoxy]etyl}pyrolidínu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,50 - 3,80 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,20 - 4,40 (m, 3H), 6,80 - 7,00 (m, 3H)

MS: 428 (P⁺ + 1).

Stupeň B

K roztoku 400 mg /0,94 mmol/ produktu zo stupňa A v 25 ml metylénchloridu sa pri 0 °C za miešania prikvapká 4,7 ml /4,7 mmol/ 1,0M roztoku bromidu boritého v metylénchloride. Po 3 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes naleje do 100 ml intenzívne miešaného nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom sodným, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa 287 mg /výťažok 74 %/ zlúčeniny uvednej v nadpise v vo forme voľnej zásady.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,35 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,21 (d, 1H), 6,35 (ABq, 4H).

Príslušná hydrochloridová soľ sa vyrobí reakciou rozto-
ku zásady s nadbytkom 4N chlorovodíka v dioxáne. Zmes sa od-
parí do sucha a zvyšok sa tritureje s éterom /MS: 425 [P⁺ + 1].

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí tiež za použitia
alternatívneho postupu popísaného nižšie.

Stupeň A

1-{2-[4-(6-Metoxý-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxý] etyl}pyro-
lidín

Zmes bezvodého chloridu céritého /138 g, 560 mmol/ a tet-
rahydrofuránu /500 ml/ sa 2 hodiny intenzívne mieša. V odde-
lenej nádobe sa ochladí roztok 1-[2-(4-brómfenoxý) etyl]pyro-
lidínu /100 g, 370 mmol/ v tetrahydrofuráne /1000 ml/ na -78
°C a počas 20 minút sa k nemu pomaly pridá roztok n-butyllí-
tia /2,6 M v hexánoch, 169 ml, 440 mmol/. Po 15 minútach sa
roztok pridá kanylou k suspenzii chloridu céritého ochladenej
na -78 °C a reakčná zmes sa mieša 2 hodiny pri -78 °C. K aryl-
céritému reakčnému činidlu sa pri -78 °C kanylou pridá roztok
6-metoxý-1-tetralónu /65,2 g, 370 mmol/ v tetrahydrofuráne
/1000 ml/. Reakčná zmes sa nechá pomaly ohriať na teplotu
miestnosti, mieša sa celkom 16 hodín a potom prefiltruje cez
vrstvu celitu. Fitrát sa skoncentruje za zníženého tlaku a ku
zvyšku sa pridá 3N kyselina chlorovodíková /500 ml/ a dietyl-
éter /500 ml/. Po 15-minútovom miešaní sa vrstvy oddelia.
Vodná vrstva sa ďalej premyje dietyléterom /2x/. Spojené orga-
nické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a
skoncentrujú, čím sa získa 6-metoxý-1-tetralón /22 g/. Vodná
vrstva sa zalkalizuje 5N roztokom hydroxidu sodného na pH 12
a ku zmesi sa pridá 15% vodný roztok uhličitanu amónneho
/1000 ml/. Vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom /2x/. Orga-

nický roztok sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a skoncentruje na hnedý olejovitý zvyšok. Nečistoty sa oddestilujú pri teplote 110 až 140 °C a tlaku 26,7 Pa. Získa sa požadovaný produkt /74 g, 57 %/.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,92, 6,99 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 2H), 5,92 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,15 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,84 (m, 4H).

Stupeň B

1-{2-[4-(2-Bróm-6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidín

Perbromid pyridíniumbromidu /21,22 g, 60,55 mmol/ sa po častiach pridá k roztoku 1-{2-[4-(6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidínu /23 g, 72 mmol/ v tetrahydrofuráne /700 ml/. Reakčná zmes sa 60 hodín mieša. Vzniknutá zrazenina sa za použitia tetrahydrofuránu odfiltruje cez vrstvu celitu. Špinavo biela pevná látka sa rozpustí v dichlórmetáne a metanolu a oddelí filtráciou z celitu. Organický roztok sa premyje 0,5N vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organický roztok sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a skoncentruje, čím sa získa hnedá pevná látka /21,5 g, 83 %/.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,55 (m, 2H), 4,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (m, 4H), 2,66 (m, 4H), 1,85 (m, 4H).

S t u p e ň C

Hydrochlorid 1-{2-[4-(6-metoxy-2-fenyl-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidínu /Nafoxidén hydrochlorid/

Ku zmesi 1-{2-[4-(2-bróm-6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidínu /19 g, 44 mmol/, kyseliny fenylboronovej /7,0 g, 57 mmol/ a tetrakis(trifenylfosfónium)paládia /1,75 g, 1,51 mmol/ v tetrahydrofuráne /300 ml/ sa pridá uhličitan sodný /13 g, 123 mmol/ vo vode /100 ml/. Reakčná zmes sa 18 hodín zohrieva pri spätnom toku. Vrstvy sa oddeľa a organická vrstva sa premyje vodou a potom roztokom chloridu sodného. Organický roztok sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a skoncentruje, čím sa získa 17,96 g hnedej pevnej látky. Zvyšok sa rozpustí v zmesi /250 ml/ dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 a k roztoku sa pridá 1N roztok chlorovodíka v dietyléteri /100 ml/. Po dvojhodinovom miešaní sa z roztoku nechá vykryštalizovať produkt a filtráciou sa oddelí 11 g látky. Materský lúh sa skoncentruje na polovičný objem, čím sa získa ďalších 7,3 g produktu.

S t u p e ň D

cis-1-{2-[4-(6-Metoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidín

Hydrochlorid 1-{2-[4-(6-metoxy-2-fenyl-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidínu /hydrochlorid Nafoxidénu/ /75 g, 162 mmol/ sa rozpustí v 1000 ml etanolu a 300 ml metanolu. K roztoku sa pridá suchý hydroxid paládnatý na uhlíku a vzniknutá zmes sa hydrogenuje 58 hodín v Parrovom pretrepávanom zariadení pri 50 °C za tlaku 343,5 kPa. Katalyzátor sa odfiltruje cez celit a rozpúšťadlá sa odparia za zníženého tlaku. Výsledná biela pevná látka sa rozpustí v di-

chlórmetáne a vzniknutý roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Organický roztok sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa špinavo biela pevná látka /62,6 g, 90 %/.

S t u p e ň E

cis-6-Fenyl-5-[4-(2-pyrolidin-1-yloxy) fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-6-ol

Zmes cis-1-{2-[4-(6-metoxi-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl) fenoxi]etyl}pyrolidínu /12 g, 28 mmol/, kyseliny octovej /75 ml/ a 48% kyseliny bromovodíkovej /75 ml/ sa 15 hodín zohrieva na 100 °C. Získaný roztok sa ochladí a vylúčená biela zrazenina sa zhromaždí filtráciou. Hydrobromidová soľ /9,6 g, 69 %/ sa rozpustí v zmesi s trichlórmetánu a metanolu a organický roztok sa mieša s nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa ďalej extrahuje zmesou trichlórmetánu a metanolu. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a skoncentrujú. Získa sa produkt vo forme špinavo bielej peny.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,04 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,50 (m, 3H), 6,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,14 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,24 (dd, $J = 12,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,68 (m, 1H).

P r í k l a d 2

trans-6-Fenyl-5-[4-(2-pyrolidin-1-yloxy) fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol

Stupeň A

K roztoku cis-1-[2-[4-(6-metoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl]pyrolidínu /500 mg, 1,17 mmol/ v 10 ml dimetylsulfoxidu sa pri 10 °C pomaly pridá 4,7 ml /11,7 mmol/ 2,5M n-butyllítia v hexáne. Reakčná zmes sa nechá ohriať na 20 °C a mieša 19 hodín, nato sa k nej pridá voda. Vodná zmes sa extrahuje éterom. Organické vrstvy sa spoja, vysušia síranom horečnatým a prefiltrujú. Filtrát sa odparí do sucha. Získa sa 363 mg /73 %/ trans-6-metoxydihydronaftalénu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 3,45 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 4,45 (m, 2H), 6,80 (d, 2H).

Stupeň B

Deprotekčným postupom popísaným v príklade 1, stupni B, sa za použitia bromidu boritého premení 363 mg /0,85 mmol/ produktu zo stupňa A na 240 mg /68 %/ zlúčeniny uvedenej v nadpise.

¹H NMR (CDCl₃): δ 4,02 (d, 1H), 4,45 (m, 2H), 7,00 (d, 2H). Príslušná hydrochloridová soľ sa vyrobí postupom popísaným v stupni B príkladu 1 /MS 414 P⁺+1/.

P r í k l a d 3

Hydrochlorid 1-(4'-pyrolidinoetoxifenyl)-2-(4''-hydroxyfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

Stupeň A

3-Metoxyfenylacet-4'-metoxyanilid

Roztok 20,0 g /0,120 mol/ kyseliny 3-metoxyfenyloctovej a 40 ml /65,3 g, 0,549 mol/ tionylchloridu v 100 ml benzénu sa 2 hodiny zahrieva pri spätnom toku a potom odparí do sucha za vzniku príslušného chloridu kyseliny /predpoklad 0,120 mol/.

Chlorid kyseliny sa suspenduje v 50 ml éteru a suspenzia sa pri 0 °C pridá k zmesi 4-metoxyanilínu v 100 ml éteru. Vzniknutá zmes sa mieša cez noc pri 20 °C a suspenzia sa prefiltruje. Oddelená pevná látka sa premyje vodou, 5,5% vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou a éterom a potom sa za vákuu 4 hodiny suší nad oxidom fosforečným. Získa sa 19,7 g /60 %/ žiadanej zlúčeniny vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3,70 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Stupeň B

Hydrochlorid N-(4-metoxifyenyl)-2'-(3''-metoxifyenyletylamínu)

Suspenzia 19,6 g /0,072 mol/ produktu zo stupňa A a 6,04 g /0,159 mol/ lítiumalumíniumhydridu v 130 ml éteru a 75 ml dioxánu sa 48 hodín zahrieva na 35 °C, nato sa k nej pridá nadbytok dekahydrátu siričitanu sodného. Vzniknutá zmes sa prefiltruje a filtrát sa premyje 5% vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa 10,84 g žiadanej zlúčeniny vo forme hydrochloridovej soli /51 %/.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3,15 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Stupeň C

N-2-(3'-Metoxifyenyletyl)-4''-benzyloxybenz-4'''-metoxyanilid

K suspenzii 4,83 g /0,164 mol/ produktu zo stupňa B a 2,12 g /0,0164 mol/ diizopropyletylamínu v 50 ml éteru sa pri 20 °C pridá 0,013 mol 4-benzyloxybenzoylchloridu [vyrobeného z 3,00 g /0,013 mol/ príslušnej kyseliny benzoovej a 7,13 g /0,059 mol/ tionylchloridu v 35 ml benzénu/ v 50 ml éteru.

Reakčná zmes sa mieša cez noc. Od zrazeniny sa dekantuje éterový roztok, ktorý sa premyje 5% vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a odparí do sucha. Získa sa 5,58 g žiadanej zlúčeniny /73 %/.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3,00 (m, 2H), 3,75 (m, 9H), 4,05 (m, 2H).

Stupeň D

1-(4'-Benzyloxyfenyl)-2-(4''-metoxyfenyl)-6-metoxy-3,4-dihydroizochinolíniumchlorid

Roztok 1,04 g /2,22 mmol/ produktu zo stupňa C v 5 ml chlorid-oxidu fosforitého sa 2,5 hodiny zahrieva pri 100 °C. Reakčná zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Etylacetátová vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a skoncentruje. Získa sa 1,03 g žiadanej zlúčeniny vo forme oleja /96 %/.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 3,46 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,55 (t, 2H).

Stupeň E

1-(4'-Benzyloxyfenyl)-2-(4''-metoxyfenyl)-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

K 1,00 g produktu zo stupňa D /2,07 mmol/ v 10 ml metanolu sa pridá 200 mg /5,28 mmol/ tetrahydroborátu sodného. Vzniknutá zmes sa mieša 19 hodín pri 25 °C. Vylúčená zrazenina sa zhromaždí a vysuší za vákua. Získa sa 611 mg /66 %/ žiadanej zlúčeniny vo forme bielej peny.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: δ 2,95 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,09 (s, 1H).

Stupeň F

Hydrochlorid 1-(4'-hydroxyfenyl)-2-(4''-metoxyfenyl)-6-metoxy-
1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

Roztok 611 mg /1,35 mmol/ produktu zo stupňa E v 6 ml koncentrovaného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 6 ml dioxánu sa 5 hodín zahrieva pri 90 °C. Za zníženého tlaku sa odstráni dioxán a vodná vrstva sa zriedi vodou. Izoluje sa žiadaná zlúčenina /155 mg, 29 %/ ako vyzrážaná hydrochloridová soľ.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,94 (s, 1H).

Stupeň G

1-(4'-Pyrolidinoetoxyfenyl)-2-(4''-metoxyfenyl)-6-metoxy-
1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

K suspenzii 152 mg /0,382 mmol/ produktu zo stupňa F v 5 ml dioxánu a 1 ml dimetylformamidu sa pridá 152,8 mg /3,82 mmol/ 60% disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji. Vzniknutá zmes sa mieša 0,5 hodiny pri 45 °C, nato sa k nej po častiach pomaly pridá 65 mg /0,382 mmol/ hydrochloridu 2-chlóretylpyrolidínu. Zmes sa mieša pri 45 °C ďalšie 3 hodiny, potom sa k nej pridá voda. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa vysuší bezvodým síranom hořečnatým, prefiltruje a skoncentruje. Získa sa 203 mg surového produktu, ktorý sa chromatografuje na silikagéle za použitia zmesi chloroformu a metanolu v pomere 99 : 1 ako elučného činidla. Získa sa 78 mg /45 %/ žiadanej zlúčeniny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,85 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 5,50 (s, 1H).

Stupeň H

Hydrochlorid 1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-(4''-hydroxyfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

K roztoku 75 mg /0,164 mmol/ produktu zo stupňa G v 5 ml metylénchloridu sa pri 0 °C po kvapkách pridá 0,82 ml /0,82 mmol/ 1,0M bromidu boritého v metylénchloride. Vzniknutá zmes sa mieša 0,5 hodiny pri 0 °C, nechá ďalej reagovať 2 hodiny pri 20 °C a naleje do ľadovo chladného nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Supernatant sa odfiltruje a oddelená živica sa rozpustí v metanole. Metanolový roztok sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a odparí do sucha. Získa sa 53 mg /75 %/ zlúčeniny uvedenej v nadpise vo forme peny.

¹H NMR (CD₃OD): δ 4,02 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 6,50 - 7,00 (m, 11H).

Hydrochloridová soľ sa vyrobí zvyčajným spôsobom vo forme bielej pevnej látky: MS 431 /P⁺+1/.

P r í k l a d 4

Hydrochlorid 1-(6'-pyrolidinoetoxy-3'-pyridyl)-2-(4''-hydroxyfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

Stupeň A

1-(6'-Chlór-3'-pyridyl)-2-(4''-metoxyfenyl)-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí postupom popísaným v príklade 3 stupni C za použitia 6-chlórnikotinoylchloridu namiesto 4-benzyloxybenzoylchloridu.

Stupeň B

1-(6'-pyrrolidonoetoxy-3'-pyridyl)-2-(4''-metoxyfenyl)-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Produkt zo stupňa A /500 mg, 1,31 mmol/ sa suspenduje v 10 ml toluénu. Vzniknutá suspenzia sa zmieša s 364 mg /5,52 mmol/ hydroxidu draselného, 346 mg /1,31 mmol/ 18-crown-6 a 318 mg /2,76 mmol/ 1-(2-hydroxyetyl)pyrolidínu. Reakčná zmes sa zohrieva 18 hodín pri 80 °C, ochladí a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a skoncentrujú do sucha. Získa sa 575 mg peny, ktorá sa podrobí chromatografii na silikagéle za použitia zmesi 97,5 % zmesi chloroformu a metanolu v pomere 9 : 1 a 2,5 % koncentrovaného hydroxidu amónneho ako elučného činidla. Izoluje sa 127 mg /21 %/ žiadanej látky.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,50 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,39 (t, 2H), 5,05 (s, 1H)

Stupeň C

Z produktu zo stupňa B sa odštiepi chrániaca skupina pomocou postupu popísaného v príklade 1 a vzniknutý produkt sa zvyčajným spôsobom premení na hydrochloridovú soľ, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,55 (m, 2H), 5,45 (s, 1H);
MS (P^{+1}) 432.

P r í k l a d 5

Hydrochlorid 1-(4-azabicykloheptanoetoxyfenyl)-2-(4''-hydroxyfenyl)-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí tak, že sa postupuje podľa príkladu 3, pričom sa však v stupni C použije kyselina 4-(2'-azabicyklo[2,2,1]heptanoetoxy)benzoová namiesto kyseliny 4-benzyloxybenzoovej a ďalej sa pracuje spôsobom popísaným v stupňoch D, E a H. Žiadaná zlúčenina sa získa vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,95 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 4,15 (t, 3H), 5,42 (s, 1H)
MS 457 (P^{+1}).

P r í k l a d 6

(-)-cis-6-Fenyl-5-[6-(2-pyrolidin-1-yloxy)pyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydraftalén-2-ol

Stupeň A

5-bróm-2-(2-pyrolidin-1-yloxy)pyridín

Roztok 2,5-dibrómpyridínu /15,0 g, 63,3 mmol/, práškoviťého hydroxidu draselného /6,39 g, 114 mmol/, 1-(2-hydroxyetyl)pyrolidínu /14,58 g, 126,6 mmol/ a 18-crown-6 /300 mg, 1,14 mmol/ v suchom toluéne /100 ml/ sa 1 hodinu zahrieva pri 70°C , ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa k nemu voda a etylacetát. Organická vrstva sa premyje vodou a roztokom chloridu sodného. Vzniknutý roztok sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa podrobí priamej destilácii za zníženého tlaku / 153°C za tlaku 13,3 Pa/, čím sa získa žiadaná zlúčenina vo forme bezfarebného oleja, ktorý po ochladení stuhne /14,9 g, 87 %/.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

Stupeň B

6-Metoxy-1-[6-(2-pyrolidin-1-yloxy)pyridin-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydraftalén-1-ol

K roztoku 5-bróm-2-(2-pyrolidin-1-yloxy)pyridínu /7,0 g, 26 mmol/ v suchom tetrahydrofuráne /50 ml/ sa pri -78°C po kvapkách pridá roztok n-butyllítia /2,5M v hexánoch, 12,4 ml, 31,0 mmol/ a po 30 minútach sa pridá 6-metoxy-1-tetralón /4,55 g, 25,8 mmol/ v suchom tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa mieša 15 minút pri -78°C , nechá sa ohriať na teplotu miestnosti a po 30 minútach sa naleje do vodného nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom /2-krát/. Spojené organické roztoky sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a skoncentrujú. Zvyšok sa podrobí chromatografii za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla. Získa sa žiadaný alkohol /4,23 g, 44 %/ vo forme bielej pevnej látky.

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,7 (m, 3H), 4,45 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,11 (s, 1H), 2,08 (m, 3H), 1,82 (m, 5H).

Stupeň C

5-(2-Bróm-6-metoxy-3,4-dihydraftalén-1-yl)-2-(2-pyrolidin-1-yloxy)pyridín

Pyridíniumbromidperbromid /3,5 g, 12,2 mmol/ sa pridá k roztoku 6-metoxy-1-[6-(2-pyrolidin-1-yloxy)-pyridin-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydraftalén-1-olu /3,3 g, 8,9 mmol/ v dichlórmetáne /50 ml/. Reakčná zmes sa mieša 18 hodín, nato sa k nej pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného.

Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické roztoky sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a skoncentrujú. Zvyšok sa podrobí chromatografii za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla. Získa sa žiadaný vinylbromid /2,65 g, 70 %/.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,55 (m, 2H), 4,92 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,94 (m, 6H), 2,64 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

Stupeň D

5-(6-Metoxy-2-fenyl-3,4-dihydronaftalén-1-yl)-2-(2-pyrolidin-1-yletoxy)pyridín

Fenyllítium /1,8M roztok v zmesi cyklohexánu a éteru, 3,8 ml, 7,0 mmol/ sa pri 0 °C pomaly pridá k chloridu zinočnatému /0,5M roztok v tetrahydrofuráne, 14 ml, 7,0 mmol/. Vzniknutá zmes sa mieša 15 minút, nato sa k nej pridá 5-(2-brom-6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl)-2-(2-pyrolidin-1-yletoxy)pyridín /1,0 g, 2,3 mmol/ v suchom tetrahydrofuráne /20 ml/ a potom tetrakis(trifenylfosfín) paládium /200 mg, 0,173 mmol/. Reakčná zmes sa zohreje na teplotu miestnosti, potom 4 hodiny varí pod spätným chladičom a naleje sa do nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Vodná vrstva sa premyje trichlórmetánom /2-krát/. Spojené organické roztoky sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a skoncentrujú za zníženého tlaku. Zvyšok sa podrobí kvapalinovej chromatografii za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla. Získa sa žiadaná zlúčenina /680 mg, 68 %/.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 6,68 (m, 4H), 4,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,88 (m, 6H), 2,71 (m, 4H), 1,81 (m, 4H).

Stupeň E

cis-5-(6-Metoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl)-2-(2-pyrolidin-1-yletoxy)pyridín

Hydroxid paládnatý /20%, 77 mg/ sa vysuší žiňaním v plameni za vákua a potom pridá k roztoku 5-(6-metoxy-2-fenyl-3,4-dihydronaftalén-1-yl)-2-(2-pyrolidin-1-yletoxy)pyridínu /286,4 mg, 0,6714 mmol/ v kyseline octovej /50 ml/. Vzniknutá zmes sa 16 hodín hydrogenuje v Parrovom pretrepávanom zariadení pri teplote 50°C a tlaku 343,5 kPa. Katalyzátor sa odfiltruje cez vrstvu celitu a kyselina octová sa odstráni za zníženého tlaku. ^1H NMR ukáže, že reakcia ešte úplne neprebehla. Zvyšok sa znova podrobí reakčným podmienkam /343,5 kPa vodíka a 60°C / ďalších 6 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje cez vrstvu celitu a rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku. Radiálnou chromatografiou za použitia gradientu 0 až 10 % metanolu v dichlórmetáne sa získa žiadaná látka /207 mg, 72 %/.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (m, 4H), 6,84 (m, 3H), 6,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,90 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,84 (m, 4H).

Stupeň F

cis-6-Fenyl-5-[6-(2-pyrolidin-1-yletoxy)pyridin-3-yl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol

K roztoku cis-5-(6-metoxy-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl)-2-(2-pyrolidin-1-yletoxy)pyridínu /69,6 mg, 0,162 mmol/ v suchom dichlórmetáne /3 ml/ sa pri 0 °C pridá chlorid hlinitý /110 mg, 0,825 mmol/ a potom nadbytok etántiolu /400 µl/. Po 0,5 hodiny sa reakčná zmes zohreje na teplotu miestnosti a pridá sa k nej ďalší chlorid hlinitý /130 mg/. Po 0,5 hodiny sa ku zmesi opatrne pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva sa extrahuje zmesou dichlórmetánu a metanolu /3-krát/. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a skoncentrujú. Radiálnou chromatografiou za použitia rozpúšťadlového gradientu 0 až 15 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla sa získa žiadaná látka, z ktorej bola odštiepená chrániaca skupina, /64,6 mg, 96 %/ vo forme špinavo bielej pevnej látky. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,75 (m, 6H), 2,11 (m, 1H), 1,88 (m, 4H).

Chromatografiou na stĺpci Chiralcel OD /vnútorný priemer 5 cm a výška 5 cm/ za použitia zmesi 5 % etanolu a 95 % heptánu s obsahom 0,05 % dietylamínu sa izolujú dva enantioméry.

Enantiomér 1: R_t = 17,96 min, [α]_D = +242 (c = 1, metanol)

Enantiomér 2: R_t = 25,21 min, [α]_D = -295 (c = 1, metanol).

P r í k l a d 7

cis-6-(4-Fluórfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yletoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahdronaftalén-2-ol

Stupeň A

K 1 g 1-[4'-piperidinoetoxyfenyl]-2-[4''-fluórfenyl]-6-metoxy-3,4-dihydronaftalénu /ktorý sa vyrobí postupom popísaným v príklade 1, pričom sa však v stupni C použije kyselina fluórfenylboronová namiesto kyseliny fenylboronovej/ v 35 ml kyselina octovej sa pridá hydroxid paládia na uhlíku /20%, 1 g/ /vysušený žíháním v plameni za vákua/. Vzniknutá zmes sa 4 hodiny hydrogenuje v Parrovom trepanom zariadení pri 50 °C a 343,5 kPa, prefiltruje cez celit a skoncentruje. Získa sa 1,2 g surového reakčného produktu, ktorý sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho prečistenia.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1,9 (m), 3,1 (m), 3,25 (m), 3,8 (s, 3H), 4,2 (d, 1H), 4,25 (bd), 6,35 (d, 2H), 6,5 (d, 2H), 6,65 (m), 6,75 (m), 6,8 - 6,88 (m)

m/z 460 (M+1).

Stupeň B

Roztok cis-1-[4'-piperidinoetoxyfenyl]-2-[4''-fluórfenyl]-6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydronaftalén-1-yl]fenoxy}etyl)piperidínu /540 mg, 1,17 mmol/ v bezvodom dichlórmetáne sa ochladí na 0 °C, nato sa k nemu po kvapkách pridá bromid boritý /5,8 ml 1M roztoku v dichlórmetáne, 5,88 mmol/. Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa ďalšiu hodinu. Po dokončení reakcie sa reakčná zmes ochladí znova na 0 °C a opatrne sa k nej pridá vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom /3-krát/. Organická vrstva sa vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a skoncentruje. Surový produkt sa podrobí radiálnej chromatografii za použitia zmesi éteru a hexánu v pomere 4 : 1 s obsahom 1 % trietylamínu. Získa sa produkt, z ktorého bola odstránená chrániaca skupina. Hydrochloridová soľ produktu sa pripraví tak, že sa produkt nechá reagovať s 1M roztokom chlór vodíka

v éteri a potom sa vzniknutý produkt trituruje so zmesou etylacetátu a tetrahydrofuránu. Získa sa 126 mg produktu.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6,80 (m, 4H), 6,63 (m, 4H), 6,50 (dd, 1H), 6,40 (d, 2H), 4,22 (dd, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,48 (dd, 2H), 3,0 (bm, 2H), 1,83 (m, 9H)
m/z 446 (M+1).

P r í k l a d 8

(-)-cis-6-Fenyl-5-[4-(2-pyrolidin-1-yletoxy) fenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol

Racemická zlúčenina z príkladu 1 /3 g/ sa na stĺpci Chiralcel OD /5 cm x 5 cm/ za použitia zmesi 99,95 % (5 % etanolu/95 % heptánu)/0,05 % dietylaminu ako elučného činidla rozdelí na enantioméry. Získa sa 1 g rýchlejšie sa eluujúceho (+)-enantioméru a 1 g pomalšie sa eluujúceho (-)-enantioméru. Obidve tieto látky vykazujú rovnaké spektrum NMR a MS a správajú sa rovnako pri chromatografii na tenkej vrstve ako racemát. Alternatívne sa môže štiepenie uskutočniť kryštalizačným postupom za použitia (R)-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diylhydrogenfosfátu /R-binap fosforečnej kyseliny/.

K 20 ml metanolu a 20 ml metylénchloridu sa pridá 7,6 g /0,0184 mol/ produktu z príkladu 1 a 6,4 g /0,0184 mol/ (R)-(-)-1,1'-binaftyl-2,2'-diylhydrogenfosfátu. Keď je rozpúšťanie ukončené, odparí sa zo vzniknutého roztoku rozpúšťadlo a zvyšok sa trituruje s éterom. Získa sa 14,2 g racemickej soli. Táto pevná látka sa suspenduje v 500 ml dioxánu a 25 ml metanolu. Vytvorená zmes sa zohrieva, kým sa východisková pevná látka nerozpustí. Zmes sa nechá stáť 1 hodinu, pričom sa vyľúči biela zrazenina /6,8 g/, ktorá sa zhromaždí a podrobí vysokoúčinnej kvapalinovej chromatografii /za vyššie uvedeních podmienok/, ktorá ukáže, že sa získal produkt so 73% čistotou.

Tento produkt sa suspenduje v 250 ml absolútneho etanolu a etanolová zmes sa zohrieva, kým nevznikne roztok. Vzniknutý roztok sa nechá stáť cez noc pri teplote miestnosti. Zhromaždené kryštály sa premyjú chladným etanolom a potom éterom. Získa sa 3,1 g soli s 98% enantiomericou čistotou. Ako druhá frakcia sa získa ďalších 588 mg soli. Produkt sa rozdelí medzi zmes metanol – metylénchlorid v pomere 1 : 2 a pôsobením 1% vodného roztoku hydroxidu sodného sa získa príslušná voľná zásada, ktorá sa /pôsobením chlorovodíka v dioxáne/ premení na hydrochloridovú soľ. Prekryštalizovaním zo zmesi acetonitrilu a metylénchloridu sa vyrobí prednostný ľavotočivý enantiomér hydrochloridu zlúčeniny z príkladu 1;

$[\alpha_D - 330,6$ ($c = 0,05$, CH_2Cl_2); s teplotou topenia 260 až 263 °C.

P r í k l a d 9

cis-6-(4'-Hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yletoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí postupmi popísaným
mi v príklade 1.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3,12 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,25 (d, 1H),
6,15 - 6,72 (m, 11H)

FAB MS (M+1) 430

P r í k l a d 10

Hydrochlorid 1-(4'-piperidinoetoxyfenyl)-2-(4''-hydroxyfenyl)-
6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí postupom popísaným
v príklade 3 stupni G za použitia hydrochloridu N-2-chlór-
etylpyperidínu namiesto hydrochloridu N-2-chlóretylpyrolidínu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,65 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 5,45 (s, 1),
6,50 - 7,00 (m, 11H)

FAB MS (M+1) 445

P r í k l a d 1 1

Hydrochlorid 1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-(4''-fluórfenyl)-
6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí postupom popísaným
v príklade 3 stupni A za použitia 4-fluóranilínu namiesto 4-
metoxyanilínu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,12 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,45 (s, 2H),
6,10 (s, 1H), 7,5 (m, 2H)

FAB MS (M+1) 433.

P r í k l a d 1 2

Hydrochlorid 1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-
1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu

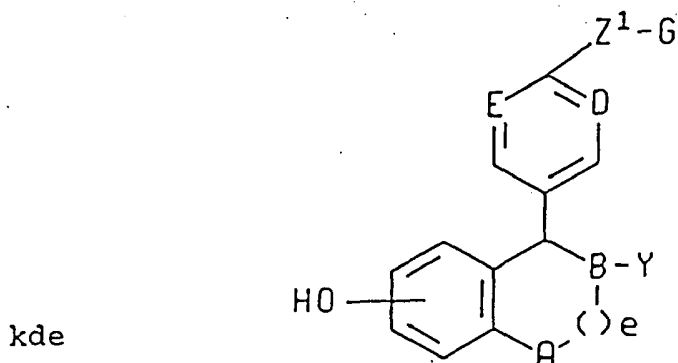
Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí postupom popísaným
v príklade 3 stupni A za použitia anilínu namiesto 4-metoxy-
anilínu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,70 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 4,00 (m, 2H),
5,70 (s, 1H), 6,60 - 7,25 (m, 12H)

FAB MS (M+1) 415.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



A predstavuje skupinu CH_2 alebo NR;

B, D a E predstavuje nezávisle vždy CH alebo N;

Y predstavuje

- (a) fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov s významom R^4 ;
- (b) naftylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov s významom R^4 ;
- (c) cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až dvomi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R^4 ;
- (d) cykloalkenylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným až dvomi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R^4 ;

- (e) päččlennú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho -O-, -NR²- a -S(O)_n- a ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R⁴;
- (f) šesťčlennú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho -O-, -NR²- a -S(O)_n- a ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R⁴; alebo
- (g) bicyklický kruhový systém, ktorý je tvorený päť- alebo šesťčlenným heterocyklickým kruhom priokondenzovaným k fenylovému kruhu, pričom tento heterocyklický kruh obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho -O-, -NR²- a -S(O)_n- a je prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny substituentov vo význame R⁴;

Z¹

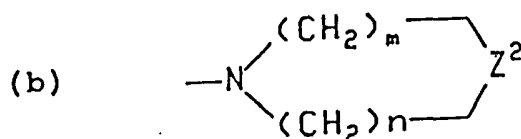
predstavuje skupinu všeobecného vzorca

- (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
 (b) -O(CH₂)_pCR⁵R⁶-;
 (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
 (d) -OCHR²CHR³-; alebo
 (e) -SCHR²CHR³-;

G

predstavuje skupinu všeobecného vzorca

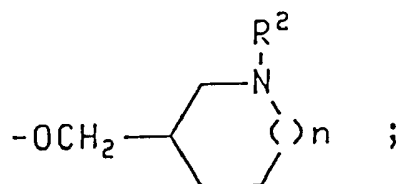
- (a) NR⁷R⁸;



kde n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2, m predstavuje číslo 1, 2 alebo 3, Z^2 predstavuje $-NH-$, $-O-$, $-S-$ alebo $-CH_2-$; ktorá je prípadne kondenzovaná prostredníctvom susedných atómov uhlíka s jedným alebo dvomi fenylovými kruhmi; a prípadne nezávisle substituovaná na uhlíku jedným až tromi substituentmi a prípadne nezávisle substituovaná na dusíku chemicky vhodným substituentom zvoleným z množiny významov R^4 ; alebo

- (c) bicyklický amínový zvyšok s 5 až 12 atómami uhlíka, ktorý je buď premostený, alebo kondenzovaný a je prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle zvolenými z množiny významov R^4 ; alebo

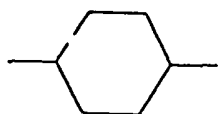
Z^1 a G dohromady predstavujú skupinu všeobecného vzorca



W predstavuje skupinu vzorca

- (a) $-CH_2-$;
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;
- (f) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$;
- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;

(j)



alebo

(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R² a R³ nezávisle predstavuje

(a) atóm vodíka alebo

(b) alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁴ predstavuje

(a) atóm vodíka;

(b) atóm halogénu;

(c) alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

(d) alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

(e) acyloxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

(f) alkytioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(g) alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(h) alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(i) hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(j) arylalkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;

(l) $-\text{CN}$;

(m) $-\text{CONHOR}$;

(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;

(o) $-\text{NH}_2$;

(p) alkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

(q) dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z alkylových častí;

(r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;

(s) $-\text{NO}_2$;

(t) arylskupinu; alebo

(u) hydroxyskupinu;

R^5 a R^6 nezávisle predstavuje vždy alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo dohromady tvoria karbocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka;

R^7 a R^8 predstavuje nezávisle vždy

- (a) fenylskupinu;
- (b) nasýtený alebo nenasýtený karbocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka;
- (c) heterocyklický kruh s 3 až 10 atómami uhlíka, ktorý obsahuje až dva heteroatómy zvolené zo súboru zahrňajúceho -O-, -N- a -S-;
- (d) atóm vodíka;
- (e) alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka; alebo
- (f) R^7 a R^8 dohromady s R^5 alebo R^6 tvoria troj- až osemčlenný kruh, ktorý obsahuje dusík;

R^7 a R^8 v lineárnej alebo kruhovej forme sú prípadne substituované až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahrňajúceho alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, halogén, alkoxykupinu, hydroxyskupinu a karboxyskupinu;

kruh, ktorý je tvorený R^7 a R^8 , je prípadne kondenzovaný k fenylovému kruhu;

e predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

m predstavuje číslo 1, 2 alebo 3;

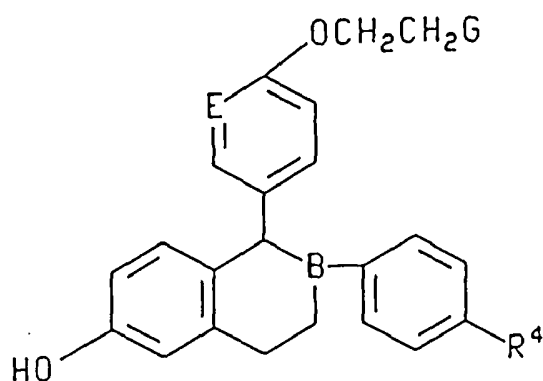
n predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

p predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3;

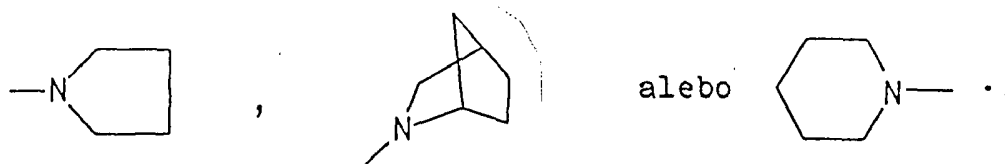
q predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3;

ich optické a geometrické izoméry, netoxické farmakologicky vhodné adičné soli s kyselinami, N-oxidy, estery a kvartérne amóniové soli.

2. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



3. Zlúčeniny podľa nároku 2, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca



4. Zlúčeniny podľa nároku 3, kde R⁴ predstavuje atóm vodíka, hydroxyskupinu, atóm fluóru alebo chlóru.

5. Zlúčeniny podľa nároku 4, B a E predstavuje nezávisle vždy CH.

6. Zlúčeniny podľa nároku 4, kde B predstavuje atóm dusíka a E predstavuje skupinu CH.

7. Zlúčeniny podľa nároku 4, kde B predstavuje skupinu CH a E predstavuje atóm dusíka.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
cis-6-(4-fluórfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yletoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
(-)-cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)fenyl]-5,6,7,8-
tetrahydronaftalén-2-ol.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
cis-6-fenyl-5-[4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)fenyl]-5,6,7,8-
tetrahydronaftalén-2-ol.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
cis-1-[6'-pyrolidinoetoxy-3'-pyridyl]-2-fenyl-6-hydroxy-
1,2,3,4-tetrahydronaftalén.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-(4''-fluórfenyl)-6-hydroxy-
1,2,3,4-tetrahydroizochinolín.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
cis-6-(4-hydroxyfenyl)-5-[4-(2-piperidin-1-yletoxy)fenyl]-
5,6,7,8-tetrahydronaftalén-2-ol.

14. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je
1-(4'-pyrolidinoetoxyfenyl)-2-fenyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetra-
hydroizochinolín.

15. Farmaceutický prostriedok na liečenia alebo pre-
venciu osteoporózy, v y z n a č u j ú c i s a t ý m ,
že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceuticky vhodný
nosič.

16. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo pre-
venciu kardiovaskulárnych chorôb alebo hypercholesterolémie,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

17. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu choroby prostaty, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

18. Farmaceutický prostriedok na znižovanie hladiny cholesterolu v sére, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

19. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu obezity, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

20. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na liečenie alebo prevenciu osteoporózy u cicavcov.

21. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na liečenie alebo prevenciu kardiovaskulárnych chorôb alebo hyperlipidémie u cicavcov.

22. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na liečenie alebo prevenciu choroby prostaty u cicavcov.

23. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na znižovanie hladiny cholesterolu v sére cicavcov.

24. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na liečenie alebo prevenciu obezity u cicavcov.

25. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na liečenie alebo prevenciu rakoviny prsníka u cicavcov.

26. Zlúčeniny podľa nároku 1 ako liečivá na liečenie alebo prevenciu endometriózy u cicavcov.

27. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu rakoviny prsníka, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 a farmaceutický vhodný nosič.

28. Zlúčenina zvolená zo súboru zahŕňajúceho

1-{2-[4-(6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}-pyrolidín a

1-{2-[4-(2-bróm-6-metoxy-3,4-dihydronaftalén-1-yl) fenoxyl]etyl}pyrolidín,

ako medziprodukt na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I podľa nároku 1.