

Daganatos betegségek kezelésére szolgáló ösztrogén

agonista/antagonista tartalmú gyógyszerkészítmények előállítására

hatású vegyületek alkalmazása

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány különböző ösztrogén agonista/antagonista hatású vegyületek alkalmazására vonatkozik gyógyszerkészítmények előállításnál, amelyek alkalmasak máj daganat, petefészek daganat, a rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a kiték, amelyek a találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményből és a készítmények adagolására szolgáló instrukciókból állnak.

felvett ábra nincs

felvett ábra nincs

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Daganatos betegségek kezelésére szolgáló ösztrogén

agonista/antagonista tartalmú gyógyszerkészítmények előállítására

hatású vegyületek alkalmazása

A találmány bizonyos daganatos betegségek kezelésére alkalmas ösztrogén agonista/antagonista tartalmú gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekkel kezelhetők a máj, petefészek daganatos (rákos) betegségei, rostos daganatok, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma, ezen kezeléseknel a találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista tartalmú gyógyszerkészítmények hatásos mennyiségét alkalmazzuk.

A találmány vonatkozik továbbá a máj, petefészek daganatok, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére szolgáló kitekre is, ezek a találmány szerint ösztrogén agonista/antagonista tartalmú gyógyszerkészítményt, valamint az említett daganatos betegségek kezelésénél szükséges adagolási instrukciót tartalmazzák.

A rákos daganatok még mindig az egyik legfenyegetőbb betegségek és már eddig is rendkívüli erőfeszítéseket tettek és nagy pénzeket áldoztak a rák kezelésére megfelelő utak felismerésére, kidolgozására. A találmány szerinti megoldással kezelhetők bizonyos rákos betegségek nevezetesen a máj, petefé-



szek rák, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy rák vagy vese sejt carcinoma.

A máj daganatok két fő típusát ismerjük. Az első típus, amely áttételes daganat a test egy másik területéről. Az ilyen típusú máj daganatoknál a test egy másik részén lévő rákos sejtek migrálnak a májhoz, elkezdődik annak növekedése és a daganat kialakulása. Általában a májra áttételeződő rákos sejtek a tüdőből, mellkasból, vastagbélből, hasnyálmirigyből vagy gyomorból származnak.

A májrák egy másik általános típusát primer máj ráknak nevezzük. Az ilyen típusok a daganatok altípusaiból áll, ilyenek a hepatocelluláris carcinoma, ez a legismertebb máj daganat típus, fibrolamelláris carcinoma, epeút carcinoma, hepatoblasztóma és angio szarkóma.

A petefészek rák a második legáltalánosabban diagnosztizált és leginkább halálos végű, rosszindulatú daganat. A petefészek daganat túlnyomó részt a menopauza körüli vagy a menopauza utáni nőknél fordul elő.

A rostos daganatok, ezt agresszív fibrómatózisként is nevezik, sűrű kötőszövet daganatok.

A glioma egy agytumor fajta, ez felelős a koponyán belüli daganatok 45%-áért.

A hasnyálmirigy daganatoknak számos változata van, ezek közé tartozik a duktális (vezetéki) adenocarcinoma, cystadenocarcinoma, vezetéken belüli (intraduktális) kapilláris-nyálkás tumorok, insulinoma, Zollinger-Ellison szindróma (ismert mint gastrinoma is), vipoma és glucagonoma.

A vese sejt carcinoma a daganatok kb. 2%-áért felelős.



A fentiekben felsorolt daganatos betegségek kezelésénél az ilyen betegségben szenvedő betegeknek az ösztrogén agonista/antagonista gyógyászatilag hatásos mennyiségét adagoljuk.

A tamoxifen alkalmazása petefészek daganat, heptaocelluláris carcinoma, rostos tumorok, rosszindulatú gliomák, a hasnyálmirigy carcinoma és melanoma kezelésére ismert (Gelman, Edward P., Tamoxifen for the Treatment of Malignancies Other Than Breast and Endometrial Carcinoma, Seminars in Oncology. 24. kötet, No. 1, Suppl I (február), 1997, SI-65-SI 70).

A találmány bizonyos rákos betegségek így a máj, petefészek rák, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy rák vagy vese sejt carcinoma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik. Az említett betegségek kezelésénél egy ösztrogén agonista/antagonista hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítményeket adagoljuk. A találmány egy előnyös kiviteli formájánál az ösztrogén agonista/antagonista vegyületet az (I) általános képlettel írjuk le - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR,

B, D és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N,

Y jelentése

- (a) fenil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (b) naftil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, amely adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,

- (d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, amely 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (e) egy öt-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - és $-S(O)_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (f) egy hat-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - és $-S(O)_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van, vagy
- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely öt- vagy hat-tagú, fenilcsoporttal kondenzált heterociklusos gyűrűt tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, $-NR^2$ - és $-S(O)_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z^1 jelentése

- (a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (b) $-O(CH_2)_p CR^5R^6-$;
- (c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q-$;
- (d) $-OCHR^2CHR^3-$; vagy
- (e) $-SCHR^2CHR^3-$;

G jelentése

- (a) $-NR^7R^8$ általános képletű csoport,
- (b) (a) általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2, n értéke 1, 2 vagy 3, Z^2 jelentése -NH-, -O-, -S- vagy $-CH_2-$ csoport;



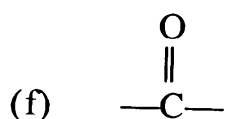
adott esetben a szomszédos szénatomon egy vagy két fenil-gyűrűvel kondenzálva és adott esetben egymástól függetlenül a szénatomon 1-3-szorosan és adott esetben a nitrogénatomon egy R^4 csoportnak megfelelő, alkalmas kémiai csoporttal szubsztituálva van, vagy

- (c) biciklusos amincsoport, amely 5-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalva, akár kondenzálva és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z^1 és G jelentése egymással kombinációban egy (b) általános képletű csoport,

W jelentése

- (a) $-CH_2-$;
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;



- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;
- (j) (c) képletű csoport;
- (k) $-C=C-$;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- (a) hidrogénatom, vagy
- (b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése

- (a) hidrogénatom;
- (b) halogénatom;
- (c) 1-6 szénatomos alkil-;
- (d) 1-4 szénatomos alkoxi-;
- (e) 1-4 szénatomos aciloxi-;
- (f) 1-4 szénatomos alkiltio-;
- (g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (i) hidroxil-1-4 szénatomos alkil-;
- (j) aril-1-4 szénatomos alkil-;
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONH}_2$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;
- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- (s) $-\text{NO}_2$;
- (t) -aril- vagy
- (u) $-\text{OH}$ csoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű alkotnak,

R^7 és R^8 jelentés egymástól függetlenül

- (a) fenilcsoport,
- (b) telített vagy telítetlen, 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű,
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -N- és -S- közül,
- (d) H,
- (e) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
- (f) 3-8-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű R^5 vagy R^6 csoporttal,

R^7 és R^8 jelentése egy egyenes láncú vagy gyűrű formájú csoport, adott esetben egymástól függetlenül két- vagy háromszorosan 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxivagy karboxicsoporthal szubsztituálva;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

vagy a fenti vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei, vagy gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai.

Egy második előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista az (IA) általános képletnek felel meg, a képletben

G jelentése (d), (e) vagy (f) képletű csoport,

R^4 jelentése H, OH, F vagy Cl, és B és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N, vagy ezen vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidja, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje, valamely gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol-D-tartarát sója.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista 4-hidroxi-tamoxifén, droloxifén, toremifén, centkromán, idoxifén, raloxifén, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon, EM-652, EM-800, GW 5638, GW 7604 vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, valamely gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista az (V) vagy (VI) általános képletnek felel meg, a képletekben

R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, -O-1-12 szénatomos egyenes vagy el-

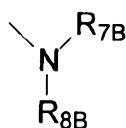
ágazó láncú vagy ciklusos alkilcsoport vagy halogénatom,
vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H,
OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
csoport, -O-1-12 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó
vagy ciklusos csoport, halogénatom, 1-14 szénatomos ha-
logénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomos egyenes vagy el-
ágazó láncú alkil- vagy trifluormetil-csoport,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-,
trifluormetil-csoport vagy halogénatom,

s értéke 2 vagy 3,

Y_A jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

- a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szén-
atomos alkil- vagy fenilcsoport, adott esetben a követke-
zőkkel szubsztituálva: CN, 1-6 szénatomos, egyenes vagy
elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elága-
zó láncú alkoxi-, halogén-, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport,
vagy
- (b) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy öt-tagú, telített hetero-
ciklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartal-
maz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül
valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidro-
génatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos



alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy fenilcsoport, vagy

- (c) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy hat-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van, vagy
- (d) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy hét-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-,

trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

- (e) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy nyolc-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (f) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy telített biciklusos heterociklusos gyűrű, amely 6-12 szénatomot tartalmaz és akár áthidalt, akár kondenzált, és egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos



aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$ -, $\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

vagy a fenti vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista az (Va) képletnek felel meg, vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista egy (III) képletnek megfelelő vegyület (EM-652) vagy egy (IV) képletnek megfelelő vegyület (EM-800), vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá egy kit, amely felhasználható máj daganatok, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma, kezelésére, és amely kit a következőket tartalmazza:

(a) ösztrogén agonista/antagonista tartalmatú gyógyszerkészítmény, és



(b) a máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére szolgáló instrukciók.

A találmány egy előnyös kiviteli formájánál a kit (I) általános képletű ösztrogén agonista/antagonista vegyületet tartalmaz - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR ,

B, D és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N ,

Y jelentése

- (a) fenil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (b) naftil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, amely adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, amely 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (e) egy öt-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - és $-\text{S}(\text{O})_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (f) egy hat-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - és $-\text{S}(\text{O})_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van, vagy
- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely öt- vagy hat-tagú, fenilcsoporttal kondenzált heterociklusos gyűrűt tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű max. két

heteroatomot tartalmaz az -O-, -NR²- és -S(O)_n csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z¹ jelentése

- (a) $-(\text{CH}_2)_p \text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
- (b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p \text{CR}^5 \text{R}^6-$;
- (c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p \text{W}(\text{CH}_2)_q-$;
- (d) $-\text{OCHR}^2 \text{CHR}^3-$; vagy
- (e) $-\text{SCHR}^2 \text{CHR}^3-$;

G jelentése

- (a) -NR⁷R⁸ általános képletű csoport,
- (b) (a) általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2, n értéke 1, 2 vagy 3, Z² jelentése -NH-, -O-, -S- vagy -CH₂- csoport, adott esetben a szomszédos szénatomon egy vagy két fenil-gyűrűvel kondenzálva és adott esetben egymástól függetlenül a szénatomon 1-3-szorosan és adott esetben a nitrogénatomon egy R⁴ csoportnak megfelelő, alkalmas kémiai csoporttal szubsztituálva van, vagy
- (c) biciklusos amincsoport, amely 5-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalva, akár kondenzálva és adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z¹ és G jelentése egymással kombinációban egy (b) általános képletű csoport,

W jelentése

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

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;

(c) $-\text{O}-$;

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

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

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

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

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

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

(j) (c) képletű csoport;

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

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

(a) hidrogénatom, vagy

(b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése

(a) hidrogénatom;

(b) halogénatom;

(c) 1-6 szénatomos alkil-;

(d) 1-4 szénatomos alkoxi-;

(e) 1-4 szénatomos aciloxi-;

(f) 1-4 szénatomos alkiltio-;

(g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;

(h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;

(i) hidroxi-1-4 szénatomos alkil-;

(j) aril-1-4 szénatomos alkil-;

- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONHOR}$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;
- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- (s) $-\text{NO}_2$;
- (t) -aril- vagy
- (u) $-\text{OH}$ csoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű alkotnak,

R^7 és R^8 jelentés egymástól függetlenül

- (a) fenilcsoport,
- (b) telített vagy telítetlen, 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű,
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -N- és -S- közül,
- (d) H,
- (e) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
- (f) 3-8-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű R^5 vagy R^6 csoporttal,

R^7 és R^8 jelentése egy egyenes láncú vagy gyűrű formájú csoport, adott esetben egymástól függetlenül két- vagy háromszorosan 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxivagy karboxicsoporttal szubsztituálva;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

vagy a fenti vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei, vagy gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai.

Egy második előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista az (IA) általános képletnek felel meg, a képletben

G jelentése (d), (e) vagy (f) képletű csoport,

R^4 jelentése H, OH, F vagy Cl, és B és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N, vagy ezen vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidja, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy ennek optikai vagy geometriai izomerje, valamely gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol-D-tartarát sója.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista 4-hidroxi-tamoxifen, droloxifén, toremifén, centkromán, idoxifén, raloxifén, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-ol, {4-[2-{2-aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon, EM-652, EM-800, GW 5638, GW 7604 vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, valamely gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista az (V) vagy (VI) általános képletnek felel meg, a képletekben

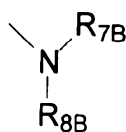
R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, -O-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy ciklusos alkilcsoport vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoport, -O-1-12 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó vagy ciklusos csoport, halogénatom, 1-14 szénatomos halogénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy trifluormetil-csoport,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluormetil-csoport vagy halogénatom,

s értéke 2 vagy 3,

Y_A jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

- a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, adott esetben a következőkkel szubsztituálva: CN, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, halogén-, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport, vagy
- (b) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy öt-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (c) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hat-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos



alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxi-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

- (d) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy hét-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxi-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (e) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy nyolc-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénato-



mos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

- (f) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy telített biciklusos heterociklusos gyűrű, amely 6-12 szénatomot tartalmaz és akár áthidalt, akár kondenzált, és egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport;

vagy a fenti vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy további előnyös kiviteli formánál az ösztrogén agonista/antagonista az (Va) képletnek felel meg, vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje vagy gyógyászatilag

elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

A találmány szerinti kitek egy további előnyös kiviteli formájánál a kitek egy további vegyületet tartalmaznak, amely alkalmas a máj daganatok, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére.

Részletesebben, a találmányunk tehát ösztrogén agonista/antagonista hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, amelyek alkalmasak különböző daganatos betegségek, így máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére, a betegségek kezelésénél az ösztrogén agonista/antagonista hatásos mennyiségét adagoljuk. A találmány vonatkozik továbbá a fentiek szerint említett daganatos betegségek kezelésére szolgáló kit-re is, amely kit az ösztrogén agonista/antagonista vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményből és az említett daganatos betegségek kezelésére szolgáló instrukcióból áll, amely daganatos betegségek máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma.

A találmány értelmében a "kezelés" kifejezés lehet megelőző (például profilaktikus), továbbá enyhítő kezelés vagy egyidejűleg preventív vagy enyhítő kezelés.

A kezelendő beteg lehet állat, különösen emlős, előnyös beteg az ember.

Az ösztrogén agonista/antagonista vegyület olyan vegyület, amely hatással van néhány receptorra, amelyre az

ösztrogén, de nem az összesre és bizonyos esetekben antagonizálja vagy blokkolja az ösztrogént. Ismert úgy is, mint "szelektív ösztrogén receptor modulátor" (SERM). Az ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket említehtjük mint anti-ösztrogéneket is, bár ezekenek van bizonyos ösztrogén aktivitásuk bizonyos ösztrogén receptoroknál. Az ösztrogén agonista/antagonista kifejezés nem az, amit általában említenek mint "tisztá anti-ösztrogént". Az anti-ösztrogéneket, amelyek agonistaként is hatnak, mint I típusú anti-ösztrogéneket említjük. Az I típusú anti-ösztrogének aktiválják az ösztrogén receptort, hogy azok szorosan kötődjenek a magban meghosszabbított ideig, de a receptor újratöltődés gyengített (Clark és mtársai, Steroids 1973; 22:707, Capony és mtársai, Mol. Cell. Endocrinol., 1975; 3:233).

A ösztrogén agonista/antagonista "terápiásan hatásos mennyisége" azt jelenti, hogy a máj daganatban, petefészek daganatban, rostos daganatban, glioma-ban, hasnyálmirigy daganatban vagy vese sejt carcinoma-ban szenvedő betegneknél egy vagy több tünetet vagy szimptómát kezel. Előnyösen, csökken a tumor mérete az ösztrogén agonista/antagonista adagolásával.

A találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket adagolhatjuk szisztémásan vagy helyileg. Szisztémás alkalmazásnál az ösztrogén agonista/antagonista vegyületet parenterális (például intravénás, szubkután, intramuszkuláris, intraperitonális, intranazális vagy transzdermális) vagy enterális (például orális vagy rektális) adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk ismert módon. Az intravénás adagolás le-



het injekciók sorozata vagy folyamatos infúzió egy hosszabb időtartamon át. Injekcióval vagy más, időben elkülönült adagolás esetén az adagolások közötti időtartam lehet hetektől napi 1-2-szeri vagy többszöri adagolásig terjedő időszak.

Az előnyös, találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket például az US 5 552 412 számú szabadalmi leírásban ismertetik. Ezeket a vegyületeket az (I) általános képlettel írjuk le - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR ,

B, D és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N ,

Y jelentése

- (a) fenil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (b) naftil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, amely adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, amely 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (e) egy öt-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ és $-\text{S}(\text{O})_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (f) egy hat-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$ és $-\text{S}(\text{O})_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van, vagy



- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely öt- vagy hat-tagú, fenilcsoporttal kondenzált heterociklusos gyűrűt tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -NR²- és -S(O)_n csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z¹ jelentése

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

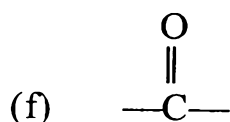
G jelentése

- (a) -NR⁷R⁸ általános képletű csoport,
- (b) (a) általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2, n értéke 1, 2 vagy 3, Z² jelentése -NH-, -O-, -S- vagy -CH₂- csoport,
adott esetben a szomszédos szénatomon egy vagy két fenil-gyűrűvel kondenzálva és adott esetben egymástól függetlenül a szénatomon 1-3-szorosan és adott esetben a nitrogénatomon egy R⁴ csoportnak megfelelő, alkalmas kémiai csoporttal szubsztituálva van, vagy
- (c) biciklusos amincsoport, amely 5-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalva, akár kondenzálva és adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z^1 és G jelentése egymással kombinációban egy (b) általános képletű csoport,

W jelentése

- (a) $-\text{CH}_2-$;
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- (c) $-\text{O}-$;
- (d) $-\text{NR}^2-$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;



- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- (j) (c) képletű csoport;
- (k) $-\text{C}=\text{C}-$;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- (a) hidrogénatom, vagy
- (b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése

- (a) hidrogénatom;
- (b) halogénatom;
- (c) 1-6 szénatomos alkil-;
- (d) 1-4 szénatomos alkoxi-;
- (e) 1-4 szénatomos aciloxi-;
- (f) 1-4 szénatomos alkiltio-;

- (g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (i) hidroxil-1-4 szénatomos alkil-;
- (j) aril-1-4 szénatomos alkil-;
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONHOR}$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;
- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- (s) $-\text{NO}_2$;
- (t) -aril- vagy
- (u) -OH csoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű alkotnak,

R^7 és R^8 jelentés egymástól függetlenül

- (a) fenilcsoport,
- (b) telített vagy telítetlen, 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű,
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -N- és -S- közül,
- (d) H,
- (e) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
- (f) 3-8-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű R^5 vagy R^6 csoporttal,



R^7 és R^8 jelentése egy egyenes láncú vagy gyűrű formájú csoport, adott esetben egymástól függetlenül két- vagy háromszorosan 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxi- vagy karboxicsoporthal szubsztituálva;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

vagy a fenti vegyületek optikai vagy geometriai izomerjei, vagy gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai.

További előnyös vegyületeket ismertetnek az

US 5 552 412 számú szabadalmi leírásban, ezek a vegyületek az (IA) általános képletnek felelnek meg, a képletben

G (d), (e) vagy (f) általános képletű csoport,

R^4 jelentése H, OH, F vagy Cl és B és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N,

valamint ezen vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, nem toxikus gyógyszerészetileg elfogadható addíciós sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Különösen előnyös vegyületek a találmány szerinti alkalmazásra a következők:

cisz-6-(4-fluor-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;



(-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

cisz-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorfenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin;

cisz-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin,

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Különösen előnyös vegyület a (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-nanaftalin-2-ol-D-tartarát só.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket ismertetnek az US 5 047 431 számú szabadalmi leírásba, ezeket a (II) általános képlettel írjuk le - a képletben R^{1A} és R^{2A} jelentése azonos vagy különböző és lehet H, metil-, etil- vagy benzilcsoport, valamint ezen vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Az előnyös vegyület a droloxifen.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyületek az US 4 536 516 számú szabadalmi leírás szerinti vegyületek; 4-hidroxi-tamoxifen (azaz olyan tamoxifen vegyület, ahol a 2-fenilcsoport egy hidroxilcsoportot tartalmaz a 4-helyzetben;



valamint további, az US 4 623 660 számú szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek; ratoxifen: (metanon, [6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)benzo[b]tién-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-hidrolorid), valamint további, az US 4 418 068; 5 393 763; 5 457 117; 5 478 847 és 5 641 790 számú szabadalmi leírások szerinti vegyületek; toremifen: [(etánamin, 2-[4-(4-klór-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarboxilát (1:1), és további, az US 4 696 949 és 4 996 225 számú szabadalmi leírás szerinti vegyületek; centkromán: 1-[2-[4-(-metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-kromán-4-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidin, és további, az US 3 822 287 számú szabadalmi leírás szerinti vegyületek; idoxifen: pirrolidin, 1-[4-[1-(4-jód-fenil)-2-fenil-1-butenil]fenoxi]etil], és további, az US 4 839 155 számú szabadalmi leírás szerinti vegyületek; 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-ol, és további, az US 5 484 795 számú szabadalmi leírás szerinti vegyületek; továbbá {4-[2-(2-aza-biciklo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanonl, és további, a WO 95/10513 számú közzétételi irat szerinti vegyületek. További előnyös vegyületek a GW 5638 és GW 7604, amelynek előállítását a következő irodalmi helyen ismertetik: Willson és mtársai, J. Med. Chem. 1994;37:1550-1552.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyület az EM-652 ((III) képletű vegyület) és EM-800 ((IV) képletű vegyület). Az EM-652 és EM-800 vegyületek előállítását és a különböző enantiomerek aktivitását a következő irodalmi he-



lyen ismertetik: Gauthier és mtársai, J. Med. Chem.,
1997:40:2117-2122.

További előnyös ösztrogén agonista/antagonista vegyület a
TSE 424 és további, a következő publikációkban ismertetett
vegyület: US 5 998 402 , US 5 985 910 , US 5 780 497 ,
US 5 880 137, és az EP 0802183 A1 számú európai szabadalmi
bejelentés szerinti vegyületek, ezek magukban foglalják az (V)
és (VI) általános képletnek megfelelő vegyületeket - a képlet-
ben

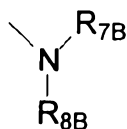
R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos, egyenes vagy
elágazó láncú alkil-, -O-1-12 szénatomos egyenes vagy el-
ágazó láncú vagy ciklusos alkilcsoport vagy halogénatom,
vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H,
OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
csoport, -O-1-12 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó
vagy ciklusos csoport, halogénatom, 1-14 szénatomos ha-
logénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomos egyenes vagy el-
ágazó láncú alkil- vagy trifluormetil-csoport,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-,
trifluormetil-csoport vagy halogénatom,

s értéke 2 vagy 3,

Y_A jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

- a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, adott esetben a következőkkel szubsztituálva: CN, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, halogén-, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport, vagy
- (b) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy öt-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfínil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva van, vagy
- (c) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hat-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfínil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H,

-CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

- (d) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hét-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (e) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy nyolc-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy



1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy a fenti vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

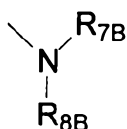
Az (V) és (VI) általános képletű vegyületek körébe tartozó előnyös vegyületek azok, amelyek képletében

R_{1B} jelentése H, OH vagy ezek 1-12 szénatomos észterei vagy alkil-éterei, vagy halogénatom,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH vagy ennek 1-12 szénatomos észtere vagy alkil-észtere, halogénatom, ciano-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy trihalogénmetil-csoport, előnyösen trifuormetil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy ha R_{1B} jelentése H, R_{2B} jelentése OH csoporttól eltérő,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluormetil-csoport vagy halogénatom,

Y_A jelentése

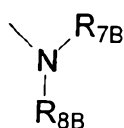


csoport, ahol R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy együttesen $-(CH_2)_w$ képletű csoport, ahol w értéke 2-6, így egy gyűrűt alkotnak, amely gyűrű adott esetben max. háromszorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: hidrogénatom, hidroxil-, halogén-, 1-4 szénatomos alkil-,

trihalogén-metil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}$ (1-4 szénatomos alkil)-, $-\text{NH}_2$, 1-4 szénatomos alkilamino-, 1-4 szénatomos dialkilamino-, $-\text{NHSO}_2$ (1-4 szénatomos alkil)-, $-\text{SO}$ (1-4 szénatomos alkil)- vagy $-\text{NO}_2$ csoport; vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászati lag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Az $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ által alkotott gyűrű jelentése lehet a korlátozás szándéka nélkül például aziridin-, azetidín-, pirrolidin-, piperidin-, hexametilénaamin- vagy heptametilénaamin-gyűrű.

Előnyösek azok az (V) és (VI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében $\text{R}_{1\text{B}}$ jelentése OH, $\text{R}_{2\text{B}}-\text{R}_{6\text{B}}$ jelentése a fenti, X_A jelentése Cl, NO_2 , CN, CF_3 vagy CH_3 csoport; Y_A jelentése



ahol $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen $-(\text{CH}_2)_t-$, ahol t értéke 4-6 és a kapott gyűrű adott esetben max. háromszorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4

szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil(1-4 szénatomos alkil)-, -CO₂H, -CN, -CONH(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, 1-4 szénatomos alkilamino-, di(1-4 szénatomos alkil)amino-, -NHSO₂(1-4 szénatomos alkil)-, -NHCO(1-4 szénatomos alkil)- vagy -NO₂ csoport; és ezen vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

Egy másik előnyös vegyület a TSE-424, ezt az (Va) képlettel írjuk le.

A találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket adagolhatjuk gyógyászatilag elfogadható sóik formájában is. A sókat a szerves kémiából ismert módon állítjuk elő, a vegyület és, ha bázikus tulajdonságú, egy alkalmas sav reagáltatásával. A só általában gyorsan kialakul nagy kihozattal, közepes hőmérsékleten és gyakran úgy állítjuk elő, hogy csupán a vegyületet alkalmas savas mosással izoláljuk a szintézis végső lépésében. A sóképző savat megfelelő szerves oldószerben vagy vizes, szerves oldószerben, így például valamely alkanolban, ketonban vagy észterben oldjuk. Ha a vegyületet a szabad bázis formájában kívánjuk, akkor azt egy bázikus, végső mosási lépésből nyerjük ismert módon. A hidroklorid sók előnyös előállítási eljárásánál a szabad bázist egy alkalmas oldószerben oldjuk, az oldatot szárítjuk, például molekulaszitán, majd sósavgázt buborékoltatunk át az oldaton. Az előnyös só (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol-D-(-)-tartarát só. Megjegyezzük, hogy

az ösztrogén agonista/antagonista vegyületet amorf formában is adagolhatjuk.

A "gyógyszerészetileg elfogadható só" kifejezés magába foglalja mind a gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sókat, mind a gyógyszerészetileg elfogadható kationos sókat. A "gyógyszerészetileg elfogadható kationos sók" jelentése a korlátozás szándéka nélkül például az alkálifémsók (például nátrium vagy kálium sók), alkáliföldfém sók (például kalcium vagy magnézium sók), alumínium sók, ammónium sók, valamint szerves aminokkal képzett sók, ezeket például a következőkkel képezhetjük: benzatin (N,N'-dibenziletiléndiamin), kolin, dietanolamin, etiléndiamin, meglumin (N-metilglükamin), benetamin (N-benzilfenetilamin), dietilamin, piperazin, trometamin (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propándiol) és prokain. A "gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók" kifejezés magába foglalja a korlátozás szándéka nélkül például a következő sókat: hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, hidrogén-foszfát, dihidrogénfoszfát, acetát, szukcinát, citrát, metánszulfonát (mezilát) és p-toluolszulfonát (tozilát).

A szakember számára nyilvánvaló, hogy bizonyos ösztrogén agonista/antagonista vegyületek tartalmazhatnak egy vagy több szénatomot bizonyos adott sztereokémiai tautomer vagy geometriai konfigurációban, amelyek révén sztereoizomerek, tautomerek és konfigurációs izomerek alakulnak ki. Az ilyen tautomerek és izomerek és ezek keverékei szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. A vegyületek hidrátjai és szolvátjai szintén az oltalmi körbe tartoznak.

Az oltalmi kör magába foglalja továbbá az izotóposan-jelzett ösztrogén agonista/antagonista vegyületeket is, amelyek szerkezetileg azonosak a fentiekkel, de amelyekben egy vagy több atom olyan atommal helyettesítve van, amelyek atomtömege vagy tömegszáma eltérő a természetben található atom tömegtől vagy tömegszámtól. Példaképpen említjük a következő izotópokat, amelyek beépíthetők a találmány szerinti vegyületekbe: hidrogén-, szén-, nitrogén-, oxigén-, foszfor-, kén-, fluor- vagy klóratom izotópjai, így ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl . A fentiek szerinti izotópokat és/vagy más atomok izotópjait tartalmazó vegyületek, ezek prodrugjai, gyógyszerészetileg elfogadható sói szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Bizonyos izotóposan jelzett találmány szerinti vegyületek így például amelyekbe radioaktív izotópok, így ^3H és ^{14}C van beépítve, alkalmasak hatóanyag és/vagy szubsztrátum szöveteloszlási vizsgálatoknál. A triciált izotópok, így például a ^3H , valamint a karbon-14, azaz ^{14}C izotópok különösen előnyösek a könnyű előállíthatóság és kimutathatóság következtében. Továbbá, bizonyos nehezebb izotópokkal, így például deutériummal, azaz ^2H -val való helyettesítés bizonyos terápiás előnyöket is jelent, ez például lehet a nagyobb metabolikus stabilitás, például a megnövekedett in vivo felezési idő vagy csökkenthető dózis és ily módon ezek bizonyos körülmények között előnyösek lehetnek. A találmány szerinti izotóposan jelzett vegyületek és ezek prodrugjai előállíthatók általában az ismert vagy hivatkozott eljárásokkal úgy, hogy a nem izotopikusan jelzett reagenseket a könnyen hozzáférhető izotóppal jelzett reagensekkel felcseréljük.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy azon fiziológiailag aktív vegyületek, amelyek hozzáférhető hidroxilcsoportot tartalmaznak, adagolhatók a megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható észterek formájában is. A találmány szerinti vegyületek hatásosan adagolhatók a hidroxicsoportokkal alkotott észterek formájában. Lehetséges tovább, mint az a gyógyszeripar területén régóta ismert, a vegyületek hatásának és a hatás időtartamának beállítására az észtercsoportok megfelelő megválasztása.

Bizonyos észtercsoportok előnyösek, ha a találmány szerinti vegyületek észterek. Az (I), (IA), (II), (III), (IV), (V), (Va) vagy (VI) képletű találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületek különböző helyzetekben tartalmazhatnak észtercsoportot, ezeket a csoportokat a -COOR képlettel írjuk le, ahol R jelentése 1-14 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos klóralkil-, 1-3 szénatomos fluoralkil-, 5-7 szénatomos cikloalkil-, fenil- vagy mono- vagy diszubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituens jelentése 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, hidrox-, nitro-, klór-, fluor- vagy triklór- vagy fluormetil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek adagolásánál a dózis széles határok között változhat és a kezelőorvos megítélésére van bízva. Megjegyezzük, hogy szükséges lehet a dózis beállítása, ha a vegyületet olyan só, így például laurát formájában adagoljuk, amelynek sóképző része nagyobb molekulatömegű. A találmány szerinti vegyületek adott dózisát például az adott vegyülettől, az adagolás módjától, és a kezelni kívánt betegség súlyosságától függően választjuk meg.



A következő dózis mennyiségeket átlagos, kb. 65-70 kg testtömegű betegekre állapítjuk meg. A szakterületen jártas szakember könnyen meg tudja állapítani a szükséges dózis olyan betegek esetében, amelyek testtömege a 65-70 kg-tól eltérő, a kórtörténet alapján. Minden megadott dózis napi dózis és az ösztrogén agonista/antagonista vegyület szabad bázis formájára van megadva. A szabad bázis formától eltérő vegyületek, így például sók vagy hidrátok esetében a dózis mennyisége könnyen kiszámítható a molekulatömeghez viszonyított egyszerű arány alkalmazásával.

Az ösztrogén agonista/antagonista hatásos dózisa általában kb. 0,001 mg/nap és 200 mg/nap közötti érték, előnyösen 0,010 mg/nap és 100 mg/nap közötti érték. Természetesen gyakran szükséges a napi dózisokat több részre elosztva a nap különböző órájában adagolni. Azonban, minden esetben az adagolt hatóanyag mennyisége számos különböző faktortól függ, ilyenek például az adott ösztrogén agonista/antagonista, a vegyület oldhatósága, a felhasznált készítmény és az adagolás módja.

A gyógyszerkészítmények előállítása a szakterületen jól ismert (például Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19. kiadás (1995)). A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek steril, nem pirogén folyadékkal készült oldatok vagy szuszpenziók, bevonatos kapszulák, kúpok, liofilizált porok, transzdermális tapaszok vagy más egyéb, ismert formák.

A kapszulákat például úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet alkalmas hígítóval elkeverjük, és a keverék megfelelő mennyiségét kapszulákba töltjük. A hígítók közé tartoznak például a



következők: inert poranyagok, így például különböző fajta keményítők, porított cellulóz, különösen kristályos vagy mikrokristályos cellulóz, cukrok, így például fruktóz, mannit vagy szacharóz, szemes őrlmények és ehető porok.

A tablettákat közvetlen sajtolással, nedves granulálással vagy száraz granulálással állítjuk elő. A készítmények általában tartalmaznak hígítókat, kötőanyagokat, csúsztatóanyagokat és dezintegrátorokat, valamint a hatóanyagot. A hígítók lehetnek például a következők: keményítő, laktóz, mannit, kaolin, kalcium-foszfát vagy szulfát, szervesetlen sók, így például nátrium-klorid vagy porított cukor. Porított cellulóz-származékok szintén alkalmazhatók. A tabletták kötőanyag lehet például keményítő, zselatin vagy cukrok, így például laktóz, fruktóz, glükóz, stb. Természetes és szintetikus gumik szintén alkalmazhatók, ilyenek az akácmézga, alginátok, metil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon), stb. Polietilén-glikol, etil-cellulóz és viaszok szintén alkalmazhatók kötőanyagként.

A csúsztatóanyag a tabletták készítményben megakadályozza, hogy a tabletták anyag a szerszámba ragadjon. A csúsztatóanyag lehet például talkum, magnézium vagy kalcium-sztearát, sztearinsav, hidrogénezett növényi olajok.

A tabletták dezintegrátorok (szétesést elősegítő anyagok) elősegítik a tabletták szétesését és a hatóanyag felszabadulását a tabletták nedvesedésekor. Ilyen anyagok közé tartoznak a keményítők, agyagok, cellulózok, alginek és gumik, különösen kukorica- és burgonyakeményítők, metil-cellulóz, agar-agar, bentonit, fa-cellulóz, porított természetes szivacs, kationcserélő gyanták, algin-sav, guar-gumi, citrus pépek vagy karboximetil-

-cellulóz, továbbá például nátrium-lauril-szulfát is alkalmazható.

A tablettákat gyakran cukor vagy ízanyaggal vagy tömítőszerrel vagy film bevonattal látjuk el a tabletták kioldódási tulajdonságainak módosítására. A vegyületeket formulázhatjuk továbbá rágható tabletták formájában is vagy adagolhatunk hozzá nagy mennyiségű ízjavító anyagot, így például mannitot a szakterületen ismert módon.

Ha a vegyületeket kúpok formájában kívánjuk alkalmazni, ezekhez a szokásos alapokat alkalmazzuk. Egy ismert ilyen bázisanyag a kakaóvaj, ezt módosíthatjuk viaszok adagolásával a olvadáspont enyhe módosítására. Vízzel elkeverhető kúp anyagok közé tartoznak például a különböző molekulatömegű polietilénglikolok.

A vegyületek hatását késleltethetjük vagy meghosszabbíthatjuk megfelelő formulációval. Így például lassú oldhatóságú pelletet alakíthatunk ki és építhetünk be a tablettába vagy a kapszulába. Ezt a módszert továbbfejleszthetjük úgy, hogy különböző kioldódási sebességű pelleteket alakítunk ki és a kapszulákba a pelletek keverékét töltjük. A tablettákat vagy kapszulákat film bevonattal is elláthatjuk, amely ellenáll a kioldódásnak egy előre meghatározható ideig. A topikális készítményeket kialakíthatjuk úgy, hogy késleltetett és/vagy hosszabb percután abszorpciót biztosítsunk. A parenterális készítmények is lehetnek hosszan hatóak úgy, hogy a vegyületeket olajos vagy emulgeált hordozóban oldjuk vagy szuszpendáljuk és így azok a szérumban csak lassan diszpergálódnak.



A "prodrug" kifejezés olyan vegyületet jelent, amely in vivo alakul át a találmány szerinti vegyületté. Ez az átalakulás különböző mechanizmusok szerint mehet végbe, így például a vérben való hidrolizációval. A prodrugok részletes ismertetését találjuk például a következő irodalmi helyeken: T. Higuchi és. W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," az A.C.S. Symposium Series 14. kötete, és Bioreversible Carriers in Drug Design, szerk. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Így például ha a találmány szerinti vegyületek karbonsav funkciós csoportokat tartalmaznak, a prodrug lehet egy észtercsoport, amelynél a savcsoport hidrogénatomját például 1-8 szénatomos alkil-, 2-12 szénatomos alkanoiloximetil-, egy 4-9 szénatomos 1-(alkanoiloxi)-etil-, 1-metil-15-10 szénatomos (alkanoiloxi)-etil-, 3-6 szénatomos 1-(alkoxikarboniloxi)etil-, 1-metil-14-7 szénatomos (alkoxikarboniloxi)etil-, 1-metil-1-5-8 szénatomos (alkoxikarboniloxi)etil-, 3-9 szénatomos N-(alkoxikarbonil)aminometil-, 1-(N-4-10 szénatomos (alkoxikarbonil)amino)etil-, 3-ftalidil, 4-krotonlaktonil-, gamma-butirolakton-4-il-, di-N,N-1-2 szénatomos alkilamino-2-3 szénatomos alkil- (így például β -dimetilaminoetil)-, karbamoil-1-2 szénatomos alkil-, N,N-di(1-2 szénatomos alkilkarbamoil-1-2 szénatomos alkil- vagy piperidino-, pirrolidino- vagy morfolino-2-3 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítjük.

Hasonlóképpen, ha a találmány szerinti vegyületek alkoholcsoportot tartalmaznak, a prodrugot kialakíthatjuk például, ha az alkoholcsoport hidrogénatomját valamely következő csoporttal helyettesítjük: 1-6 szénatomos alkanoiloximetil-, 1-(1-6

szénatomos alkanoiloxi)etil-, 1-metil-1-(1-6 szénatomos alkanoiloxi)etil-, 1-6 szénatomos alkoxikarboniloximetil-, N-1-6 szénatomos alkoxikarbonilaminometil-, szukcinoil-, 1-6 szénatomos alkanoil-, α -amino-1-4 szénatomos alkanoil-, arilacil- vagy α -aminoacil-, vagy α -aminoacil- α -aminoacil-csoport, ahol bármelyik α -aminoacil-csoport lehet természetben előforduló L-aminosav, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-1-6 \text{ szénatomos alkil})_2$ - vagy glikozilcsoport (a csoport egy szénhidrát hemiacetál formájának hidroxicsoporthjának eltávolításából képződik).

Ha a találmány szerinti vegyület amin funkciós csoportot tartalmaz, a prodrugot úgy nyerjük, hogy az aminocsoport hidrogénatomját valamely következő csoporttal helyettesítjük: R^X -karbonil-, R^XO -karbonil-, $NR^X R^{X'}$ -karbonil-, ahol R^X és $R^{X'}$ jelentése egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, benzilcsoport vagy R^X -karbonil egy természetes α -aminoacil- vagy természetes α -aminoacil-természetes α -aminoacil-csoport, $-C(OH)C(O)OY^X$ ahol Y^X jelentése H, 1-6 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport, $-C(OY^{X0})Y^{X1}$ ahol Y^{X0} jelentése 1-4 szénatomos alkil- és Y^{X1} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, karboxil-6 szénatomos alkil-, amino-1-4 szénatomos alkil- vagy mono-N- vagy di-N,N-1-6 szénatomos alkilaminoalkil-csoport, $-C(YX^2)Y^{X3}$ ahol Y^{X2} jelentése H vagy metilcsoport és Y^{X3} jelentése mono-N- vagy di-N,N-1-6 szénatomos alkilamino-, morfolino-, piperidin-1-il vagy pirrolidin-1-il-csoport.

A találmány szerinti kitek a következőket tartalmazzák: a) gyógyszerkészítmény, amely egy ösztrogén agonista/antago-



nista vegyületet tartalmaz, és b) a máj rák, petefészek rák, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy rák vagy vese sejt carcinoma kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények adagolására vonatkozó instrukciók.

A találmány szerinti kitek tartalmaznak egy tartályt, ez foglalja magában a gyógyszerkészítményt és tartalmazhatnak továbbá osztott tartályokat is, így például osztott üveget vagy osztott fóliacsomagot. A tartály lehet bármilyen szokásos formájú, ami a szakterületen a gyógyszerkészítmények esetében elfogadható, lehet például papír vagy kartondoboz, üveg vagy műanyag fiola vagy edényke, újra lezárható csomag (például utánpótlás tabletta tárolására, amelyek a különböző tartályokban elhelyezhetők) vagy egy hólyag formájú csomag, amely az egyes dózisokat tartalmazza, amelyekből az előírásnak megfelelő egyes dózisok eltávolíthatók. Az alkalmazott tartály függ az adott dózis formától, így például a szokásos kartondobozt általában nem alkalmazzák folyékony szuszpenziók tárolására. Megvalósítható, hogy egy vagy több tartályt alkalmazzunk együttesen egy csomagban egy dózis forma forgalmazására. Így például, a tabletták lehetnek kis palackban, amely viszont egy dobozban helyezkedik el.

A találmány szerinti kit egyik példája az úgynevezett hólyagos csomagolás. A hólyagos csomagolás jól ismert a csomagolóipar területén és széles körben alkalmazzák különböző gyógyszerészeti egység dózisok (tabletták, kapszulák, stb.) csomagolására. A hólyag csomagok általában egy relatíve merev anyagból készült lemezből állnak, amelyet fólia vagy előnyösen egy átlátszó műanyag fed be. A csomagolási művelet



alatt bemélyedéseket alakítanak ki a műanyag fóliában. Ezen bemélyedések mérete és formája megfelel az adott tablettának vagy kapszulának vagy a mérete és formája több tabletta és/vagy kapszula méretének felel meg. Ezután az így kialakított mélyedésekbe kerülnek a tabletták vagy kapszulák, majd a műanyag fóliát lezárjuk egy relatíve merev anyagból készült lemezzel a mélyedésekkel szembeni oldalon. Ily módon a tablettákat vagy kapszulákat egyedileg vagy többet együtt, egymástól elkülönítve zárunk le. Előnyösen a lemez szilárdsága olyan, hogy a tabletták vagy kapszulák a kialakított hólyagokban kezel, nyomás alkalmazásával eltávolíthatók, és az így kialakított nyíláson a tabletták vagy kapszulák kivehetők.

Szükség lehet írásos segédlet biztosítására, amely írás információkat és/vagy instrukciókat ad az orvosnak, a gyógyszerésznek vagy a betegnek, ez lehet például olyan, hogy a tabletták vagy kapszulák mellé számokat rendelnek, ami megfelel az adagolási sorrendnek vagy egy kártyát mellékelnek, ami ugyan-ezen információkat tartalmazza. Egy másik módszernél például naptárt nyomtatnak a kártyára a következőképpen például: első hét, hétfő, kedd, stb., második hét, hétfő, kedd, stb. Más egyéb, ilyen emlékeztető segédlet is alkalmazható. A "napi dózis" lehet egyetlen tabletta vagy kapszula vagy több tabletta vagy kapszula, amelyet adott napon kell bevenni.

A találmány szerinti kit másik kiviteli formája egy adagoló, amely úgy van kialakítva, hogy egyszerre a napi dózist adagolja ki. Előnyösen az adagoló egy emlékeztető segédlettel van felszerelve, amelye tovább könnyíti a sorrend betartását. Az ilyen emlékeztető segédletre példa egy mechanikus számláló,



amely jelzi a napi dózisok számát, amelyekre az adagolás történik. Egy másik ilyen példa az emlékeztető segédletre egy elemes mikrochip memória, amely egy folyadékkristályos kijelzővel van összeköttetésben vagy a kijelzés egy hangjel, amelyből megtudható az időpont, amelynél az utolsó napi dózist bevették és/vagy amely emlékeztet, hogy mikor kell a következő adagot bevenni.

A találmány szerinti kitek tartalmazhatnak még az ösztrogén agonista/antagonista mellett egy vagy több, további gyógyszerészeti hatóanyagot. Előnyösen ez a további vegyület egy másik ösztrogén agonista/antagonista vagy egy másik vegyület, ami alkalmas a máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére. A további vegyületet vagy vegyületeket ugyanazon dózis formában vagy másik dózis formában adagolhatjuk. Hasonlóképpen, a további vegyületet adagolhatjuk az ösztrogén agonista/antagonista vegyülettel egy időben vagy attól eltérő időben.

Az ilyen, a találmány szerinti ösztrogén agonista/antagonista vegyületekkel kombinációban alkalmazható, a máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére alkalmas vegyületek közé tartoznak például a következők: 5-fluoruracil; ciszplatin; paclitaxel; onkonáz; topotekan; hexametilamin; ifszofamid; doxorubicin; etopozid; bleomicin; nitrozoureák, így például karmusztin, lomusztin, prokarbazin, szemusztin vagy vinkrisztin; metotrexát; karboplatin; aktinomycin D vagy sztreptozocin. A találmány szerinti ösztrogén agonista/antago-

nista vegyületet alkalmazhatjuk kombinációban besugárzásos
terápiával együtt.

A leírás során hivatkozott mindegyik publikáció, beleértve
a szabadalmi leírásokat és szabadalmi bejelentéseket, teljes ter-
jedelmükben referenciaként szolgálnak.



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű ösztrogén agonista/antagonista vegyületek vagy optikai vagy geometriai izomerjei, vagy gyógyászatilag elfogadható sói, N-oxidjai, észterei, kvaterner ammónium sói vagy prodrugjai alkalmazása máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR ,

B, D és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N ,

Y jelentése

- (a) fenil-, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (b) naftil-, amely adott esetben 1-3-szorosan valamely R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, amely adott esetben 1-2-szeresen valamely R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, amely 1-2-szeresen valamely R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (e) egy öt-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - és $-\text{S}(\text{O})_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan valamely R^4 csoporttal szubsztituálva van,
- (f) egy hat-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2$ - és $-\text{S}(\text{O})_n$ csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan valamely R^4 csoporttal szubsztituálva van, vagy



- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely öt- vagy hat-tagú, fenilcsoporttal kondenzált heterociklusos gyűrűt tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -NR²- és -S(O)_n csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan valamely R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z¹ jelentése

- (a) -(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
- (b) -O(CH₂)_p CR⁵R⁶-;
- (c) -O(CH₂)_pW(CH₂)_q-;
- (d) -OCHR²CHR³-; vagy
- (e) -SCHR²CHR³-;

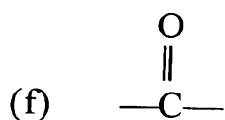
G jelentése

- (a) -NR⁷R⁸ általános képletű csoport,
- (b) (a) általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2, n értéke 1, 2 vagy 3, Z² jelentése -NH-, -O-, -S- vagy -CH₂- csoport, adott esetben a szomszédos szénatomon egy vagy két fenil-gyűrűvel kondenzálva és adott esetben egymástól függetlenül a szénatomon 1-3-szorosan és adott esetben a nitrogénatomon egy R⁴ csoportnak megfelelő, alkalmas kémiai csoporttal szubsztituálva van, vagy
- (c) biciklusos amincsoport, amely 5-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalva, akár kondenzálva és adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z^1 és G jelentése egymással kombinációban egy (b) általános képletű csoport,

W jelentése

- (a) $-\text{CH}_2-$;
- (b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;
- (c) $-\text{O}-$;
- (d) $-\text{NR}^2-$;
- (e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;



- (g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;
- (h) $-\text{CONR}^2-$;
- (i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$;
- (j) (c) képletű csoport;
- (k) $-\text{C}=\text{C}-$;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- (a) hidrogénatom, vagy
- (b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése

- (a) hidrogénatom;
- (b) halogénatom;
- (c) 1-6 szénatomos alkil-;
- (d) 1-4 szénatomos alkoxi-;
- (e) 1-4 szénatomos aciloxi-;
- (f) 1-4 szénatomos alkiltio-;

- (g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (i) hidroxil-1-4 szénatomos alkil-;
- (j) aril-1-4 szénatomos alkil-;
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$;
- (l) $-\text{CN}$;
- (m) $-\text{CONHOR}$;
- (n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;
- (o) $-\text{NH}_2$;
- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) $-\text{NHSO}_2\text{R}$;
- (s) $-\text{NO}_2$;
- (t) -aril- vagy
- (u) -OH csoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű alkotnak,

R^7 és R^8 jelentés egymástól függetlenül

- (a) fenilcsoport,
- (b) telített vagy telítetlen, 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű,
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -N- és -S- közül,
- (d) H,
- (e) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
- (f) 3-8-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű R^5 vagy R^6 csoporttal,



R^7 és R^8 jelentése egy egyenes láncú vagy gyűrű formájú csoport, adott esetben egymástól függetlenül két- vagy háromszorosán 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxivagy karboxicsoporthal szubsztituálva;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3.

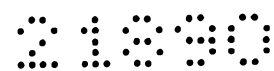
2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás az (IA) általános képletű ösztrogén agonista/antagonista vegyületekre - a képletben

G jelentése (b), (e) vagy (f) képletű csoport,

R_4 jelentése H, OH, F vagy Cl, és B és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N, vagy ezen vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-



-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol-D-tartarát só vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászati-lag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

5. A következő ösztrogén agonista/antagonista vegyületek alkalmazása máj daganat, petefészek daganat, rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

A) 4-hidroxi-tamoxifen, droloxifén, toremifén, centkromán, idoxifén, raloxifén, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon, EM-652, EM-800, GW 5638, GW 7604 vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászati-lag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja;

B) (V) vagy (VI) általános képletű vegyületek -a képletekben

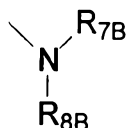
R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, -O-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy ciklusos alkilcsoport vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter,

R_{2B}, R_{3B}, R_{4B}, R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoport, -O-1-12 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó vagy ciklusos csoport, halogénatom, 1-14 szénatomos halogénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy trifluormetil-csoport,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluormetil-csoport vagy halogénatom,

s értéke 2 vagy 3,

Y_A jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

- a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, adott esetben a következőkkel szubsztituálva: CN, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, halogén-, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport, vagy
- (b) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy öt-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy



- (c) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hat-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (d) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hét-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (e) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy nyolc-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tar-



talmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

- (f) $\text{R}_{7\text{B}}$ és $\text{R}_{8\text{B}}$ jelentése együttesen egy telített biciklusos heterociklusos gyűrű, amely 6-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalt, akár kondenzált és egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{CONHR}_{1\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_{1\text{B}}$, $-\text{NHCOR}_{1\text{B}}$, $-\text{NO}_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

vagy a fenti vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja

C) (Va) képletű vegyület vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja, vagy

D) (III) képletű (EM-652) vagy (IV) képletű (EM-800) képletű vegyület vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

6. Kit a fogyasztó által történő felhasználásra, amely alkalmas máj daganat, petefészek daganat, a rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére, amely kit a következőket tartalmazza:

(a) (I) általános képletű ösztrogén agonista/antagonista - a képletben

A jelentése CH_2 vagy NR,

B, D és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N,

Y jelentése

(a) fenil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,

(b) naftil-, amely adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,

(c) 3-8 szénatomos cikloalkil-, amely adott esetben 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,

(d) 3-8 szénatomos cikloalkenil-, amely 1-2-szeresen R^4 csoporttal szubsztituálva van,



- (e) egy öt-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -NR²- és -S(O)_n csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van,
- (f) egy hat-tagú heterociklusos csoport, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -NR²- és -S(O)_n csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy
- (g) egy biciklusos gyűrű rendszer, amely öt- vagy hat-tagú, fenilcsoporttal kondenzált heterociklusos gyűrűt tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -NR²- és -S(O)_n csoportok közül és amely adott esetben 1-3-szorosan R⁴ csoporttal szubsztituálva van, vagy

Z¹ jelentése

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

G jelentése

- (a) -NR⁷R⁸ általános képletű csoport,
- (b) (a) általános képletű csoport, ahol n értéke 0, 1 vagy 2, n értéke 1, 2 vagy 3, Z² jelentése -NH-, -O-, -S- vagy -CH₂- csoport,
adott esetben a szomszédos szénatomon egy vagy két fenil-gyűrűvel kondenzálva és adott esetben egymástól függetlenül a szénatomon 1-3-szorosan és adott

esetben a nitrogénatomon egy R^4 csoportnak megfelelő, alkalmas kémiai csoporttal szubsztituálva van,

vagy

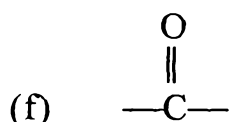
- (c) biciklusos amincsoport, amely 5-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalva, akár kondenzálva és adott esetben 1-3-szorosan R^4 csoporttal szubsztituálva van,

vagy

Z^1 és G jelentése egymással kombinációban egy (b) általános képletű csoport,

W jelentése

- (a) $-CH_2-$;
- (b) $-CH=CH-$;
- (c) $-O-$;
- (d) $-NR^2-$;
- (e) $-S(O)_n-$;



- (g) $-CR^2(OH)-$;
- (h) $-CONR^2-$;
- (i) $-NR^2CO-$;
- (j) (c) képletű csoport;
- (k) $-C=C-$;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül

- (a) hidrogénatom, vagy
- (b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R^4 jelentése

- (a) hidrogénatom;
- (b) halogénatom;
- (c) 1-6 szénatomos alkil-;
- (d) 1-4 szénatomos alkoxi-;
- (e) 1-4 szénatomos aciloxi-;
- (f) 1-4 szénatomos alkiltio-;
- (g) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (h) 1-4 szénatomos alkilszulfonil-;
- (i) hidroxil-1-4 szénatomos alkil-;
- (j) aril-1-4 szénatomos alkil-;
- (k) $-CO_2H$;
- (l) $-CN$;
- (m) $-CONH_2$;
- (n) $-SO_2NHR$;
- (o) $-NH_2$;
- (p) 1-4 szénatomos alkilamino-;
- (q) 1-4 szénatomos dialkilamino-;
- (r) $-NHSO_2R$;
- (s) $-NO_2$;
- (t) -aril- vagy
- (u) -OH csoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-8 szénatomos alkilcsoport, vagy együttesen egy 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű alkotnak,

R^7 és R^8 jelentés egymástól függetlenül

- (a) fenilcsoport,

- (b) telített vagy telítetlen, 3-10 szénatomos karbociklusos gyűrű,
- (c) 3-10 szénatomos heterociklusos gyűrű, amely max. két heteroatomot tartalmaz az -O-, -N- és -S- közül,
- (d) H,
- (e) 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
- (f) 3-8-tagú, nitrogéntartalmú gyűrű R^5 vagy R^6 csoporttal,

R^7 és R^8 jelentése egy egyenes láncú vagy gyűrű formájú csoport, adott esetben egymástól függetlenül két- vagy háromszorosan 1-6 szénatomos alkil-, halogén-, alkoxi-, hidroxivagy karboxicssoporttal szubsztituálva;

az R^7 és R^8 által alkotott gyűrű adott esetben fenilcsoporttal kondenzálva lehet,

e értéke 0, 1 vagy 2;

m értéke 1, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2;

p értéke 0, 1, 2 vagy 3;

q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja, és

(b) máj daganat, petefészek daganat, a rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény alkalmazására szolgáló instrukciók.

7. A 6. igénypont szerinti kit, ahol az ösztrogén agonista/antagonista valamely (IA) általános képletű vegyület, a képletben

G jelentése (b), (e) vagy (f) képletű csoport,

R₄ jelentése H, OH, F vagy Cl, és B és E jelentése egymástól függetlenül CH vagy N,

vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

8. A 6. igénypont szerinti kit, ahol az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja.

9. A 6. igénypont szerinti kit, ahol az ösztrogén agonista/antagonista (-)-cisz-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-ol-D-tartarát só.

10. Kit a fogyasztó szerinti alkalmazásra máj daganat, petefészek daganat, a rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére, amely kit a következőket tartalmazza:

(a) gyógyszerkészítmény, amely valamely következő ösztrogén agonista/antagonista vegyületet tartalmaz:

A) 4-hidroxi-tamoxifén, droloxifén, toremifén, kentkromán, idoxifén, raloxifén, 6-(4-hidroxi-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil]-naftalin-2-ol, {4-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi]-fenil}-[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-

-fenil)-benzo[b]tiofén-3-il]-metanon, EM-652, EM-800, GW 5638, GW 7604 vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja;

B) (V) vagy (VI) általános képletű vegyületek -a képletekben

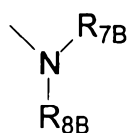
R_{1B} jelentése H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, -O-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú vagy ciklusos alkilcsoport vagy halogénatom, vagy 1-4 szénatomos halogénezett éter,

R_{2B} , R_{3B} , R_{4B} , R_{5B} és R_{6B} jelentése egymástól függetlenül H, OH, -O-C(O)-1-12 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoport, -O-1-12 szénatomos egyenes láncú vagy elágazó vagy ciklusos csoport, halogénatom, 1-14 szénatomos halogénezett éter, ciano-, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy trifluormetil-csoport,

X_A jelentése H, 1-6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluormetil-csoport vagy halogénatom,

s értéke 2 vagy 3,

Y_A jelentése



általános képletű csoport, amely képletben

- a) R_{7B} és R_{8B} jelentése egymástól függetlenül H, 1-6 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport, adott esetben a következőkkel szubsztituálva: CN, 1-6 szénatomos, egyenes vagy

elágazó láncú alkil-, 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, halogén-, -OH, -CF₃ vagy -OCF₃ csoport, vagy

- (b) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy öt-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfínil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy 1-3-szorosan 1-4-szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (c) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hat-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfínil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, -CO₂H, -CN, -CONHR_{1B}, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)₂, -NHSO₂R_{1B}, -NHCOR_{1B}, -NO₂ vagy

1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

- (d) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy hét-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy
- (e) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy nyolc-tagú, telített heterociklusos gyűrű, amely egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, és adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxil-1-4 szénatomos alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4 szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy

(f) R_{7B} és R_{8B} jelentése együttesen egy telített biciklusos heterociklusos gyűrű, amely 6-12 szénatomot tartalmaz akár áthidalt, akár kondenzált és egy nitrogén heteroatomot tartalmaz, amely heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3-szorosan egymástól függetlenül valamely következő csoporttal szubsztituálva van: hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, trihalogénmetil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trihalogénmetoxi-, 1-4 szénatomos aciloxi-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, 1-4 szénatomos alkilszulfonil-, hidroxi-1-4 szénatomos alkil-, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_{1B}$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$, $-NHSO_2R_{1B}$, $-NHCOR_{1B}$, $-NO_2$ vagy 1-3-szorosan 1-4-szénatomos alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport;

vagy a fenti vegyületek valamely optikai vagy geometriai izomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja

C) (Va) képletű vegyület vagy ennek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja, vagy

D) (III) képletű (EM-652) vagy (IV) képletű (EM-800) képletű vegyület vagy ezek valamely optikai vagy geometriai izomerje, gyógyászatilag elfogadható sója, N-oxidja, észtere, kvaterner ammónium sója vagy prodrugja; és

(b) máj daganat, petefészek daganat, a rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma keze-

lésére szolgáló gyógyszerkészítmény alkalmazására vonatkozó instrukciók.

11. A 6. igénypont szerinti kit, amely még egy további vegyületet tartalmaz, amely alkalmas máj daganat, petefészek daganat, a rostos daganat, glioma, hasnyálmirigy daganat vagy vese sejt carcinoma kezelésére.

A meghatalmazott:

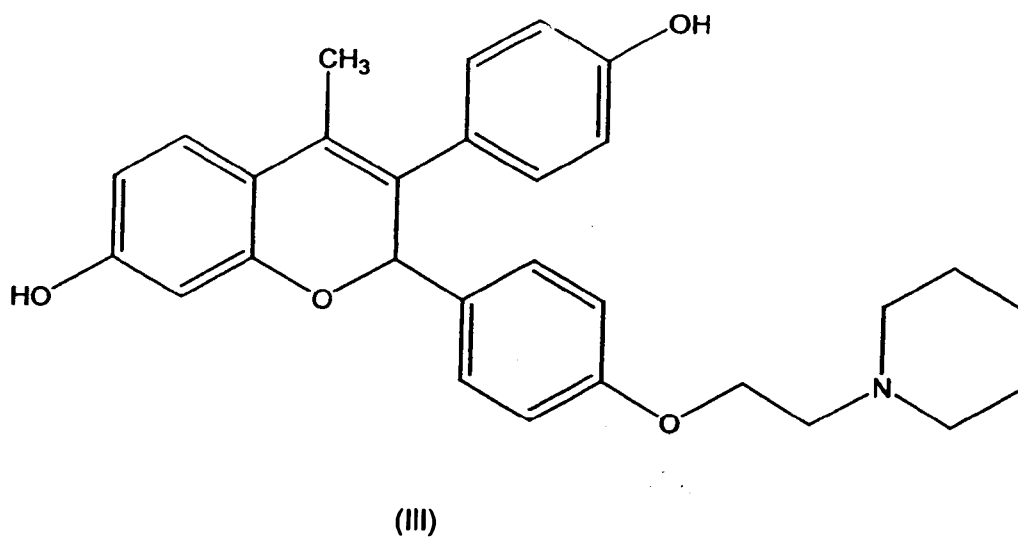
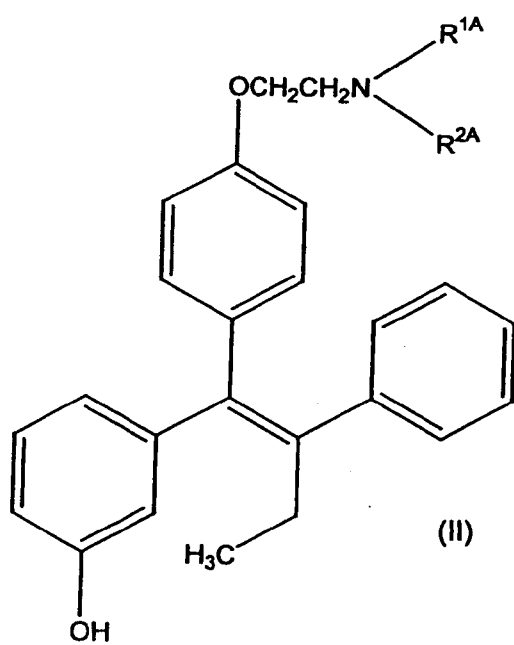
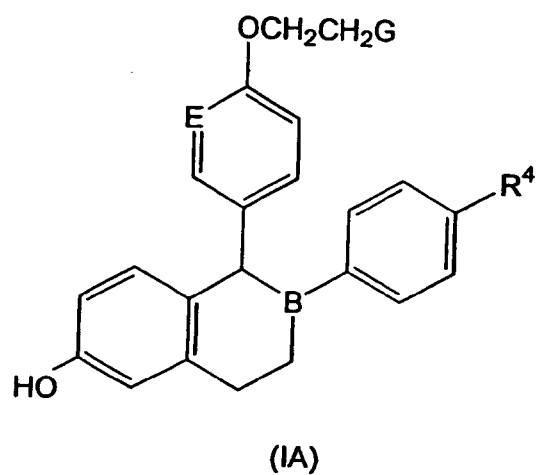
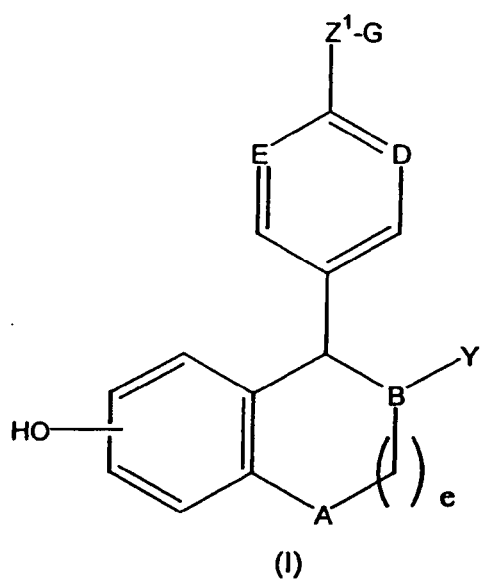
DANUBIA

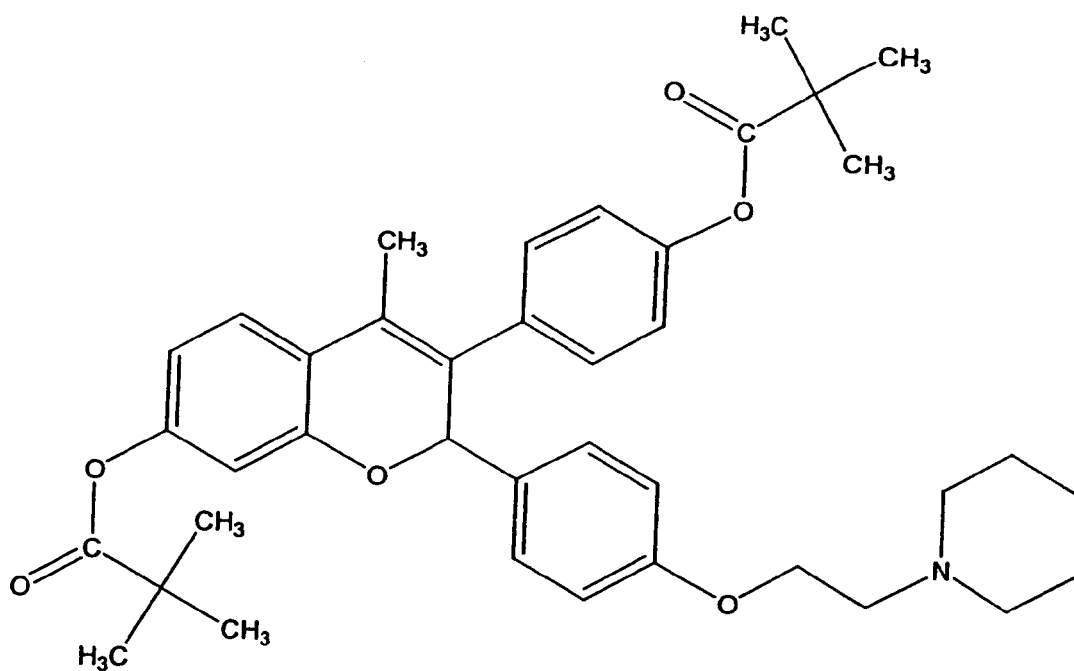
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Gézáne
szabadalmi ügyvivő

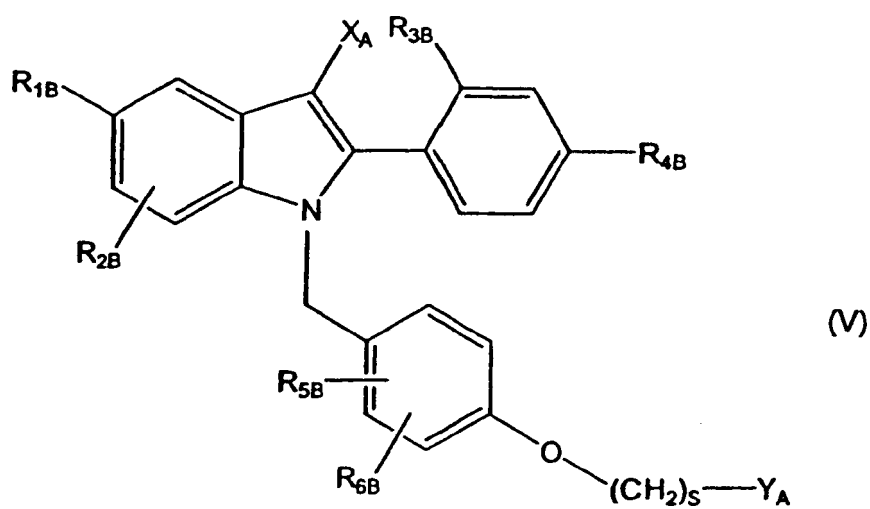
43 202 1052

Olchváry Gézáne

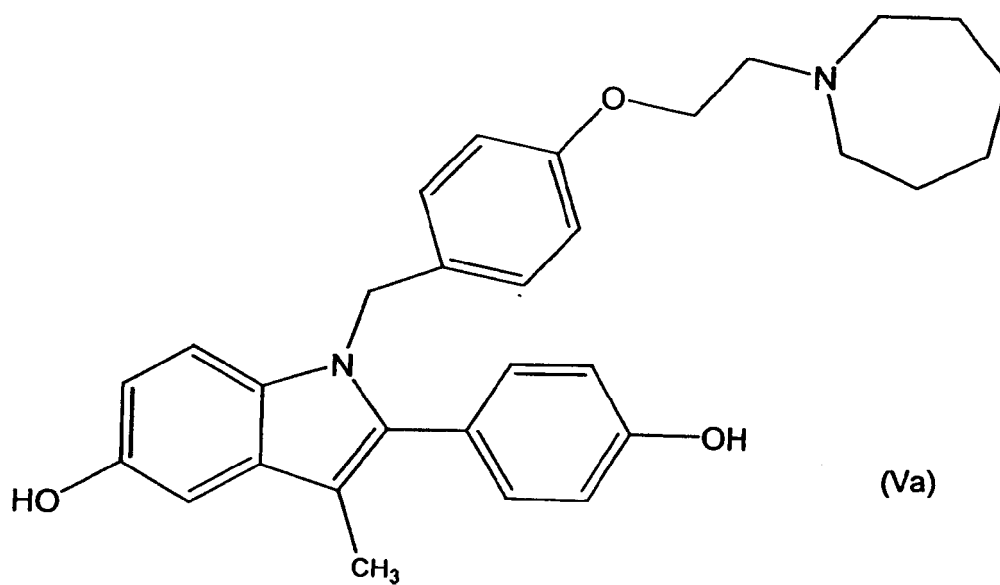




(IV)



(V)



(Va)

