(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 27 831 T2** 2004.05.06

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 811 006 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 27 831.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA96/00097**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 902 191.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/026201**
(86) PCT-Anmeldetag: **20.02.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **29.08.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.12.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.05.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 311/60**
A61K 31/35

(30) Unionspriorität:
388207 **21.02.1995** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Endorecherche Inc., Ste-Foy, Quebec, CA

(74) Vertreter:
Müller, Schupfner & Gauger, 80539 München

(72) Erfinder:
LABRIE, Fernand, Sainte-Foy, CA; MERAND, Yves, Sainte-Foy, CA; GAUTHIER, Sylvain, St-Augustin-de-Desmaures, CA

(54) Bezeichnung: **BENZOPYRAN-ENTHALTENDE VERBINDUNGEN UND VERFAHREN ZU DEREN VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Bereich der Endung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf neue Inhibitoren, der geschlechtlichen Steroidaktivität, wie bsp. Antiöstrogen-Verbindungen, die eine wirksame antagonistische Fähigkeit haben, während ihnen agonistische Wirkungen im wesentlichen fehlen. Bestimmte bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung beziehen sich insbesondere auf bestimmte substituierte Benzopyran-Verbindungen, insbesondere besondere stereospezifische Arten und bestimmte Prodrogenarten davon, und deren Verwendung bei der Behandlung von östrogensensitiven Krankheiten.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Während der Behandlung von bestimmten geschlechtlichen steroidabhängigen Krankheiten ist es wichtig, bestimmte geschlechtliche steroidinduzierte Wirkungen stark zu reduzieren oder wenn möglich auszuschalten. Für diesen Zweck ist es wünschenswert, sowohl die durch geschlechtliche Steroide stimulierten Rezeptororte zu blockieren und auch die Menge des geschlechtlichen Steroids zu reduzieren, das für eine Wirkung an diesen Orten verfügbar ist. Eine alternative oder gleichzeitige Therapie zur Verabreichung von Antiöstrogenen könnte bsp. Versuche einschließen, die Produktion von Östrogenen zu blockieren (bsp. durch Ovarektomie), sodass weniger für eine Aktivierung von Rezeptororten zur Verfügung steht. Die im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Blockierung einer Östrogenproduktion hemmen jedoch ungenügend östrogeninduzierte Funktionen. Tatsächlich ist es möglich, dass selbst bei einer totalen Abwesenheit eines Geschlechtssteroids einige Rezeptoren aktiviert werden können. Siehe hierzu Simard and Labrie, „Keoxifene shows pure antiestrogenic activity in pituitary gonadotrophs," („Keoxifene zeigt reine Antiöstrogen-Aktivität in geschlechtsspezifischen Hypophysen"), Mol. Cell. Endocrinol. 39: 141–144, (1985), insbesondere Seite 144.

[0003] Antagonisten von Geschlechtssteroiden können daher größere therapeutische Ergebnisse produzieren als eine Therapie, die nur die Produktion eines Geschlechtssteroids hemmt. Die im Stand der Technik bekannten Antagonisten haben jedoch oft eine ungenügende Affinität für Rezeptoren und einige können, obwohl sie für eine Bindung der Rezeptoren fähig sind, ihrerseits als Agonisten wirken und die nämlichen Rezeptoren unerwünscht aktivieren, die dafür vorgesehen sind, sie vor einer Aktivierung abzuschirmen. Es besteht daher auf diesem Gebiet ein Bedürfnis für Antiöstrogene, welche Östrogenrezeptoren mit einer minimalen oder keiner agonistischen Wirkung wirksam blockieren. Die Nettowirksamkeit einer Verbindung wird sowohl durch ihre agonistischen (unerwünschten) wie auch durch ihre antagonistischen (wünschenswerten) Aktivitäten beeinflusst. In Wakeling and Bowler, „Steroidal Pure Antioestrogens", J. Endocrinol. 112: R7–R10 (1987), sind bestimmte Steroidderivate für eine Wirkung als ein Antiöstrogen angegeben.

[0004] In dem US Patent 4 094 994 ist beschrieben, dass die Benutzung von bestimmten Antiöstrogenen bestimmte menschliche Brusttumor-Zellen hemmen kann.

[0005] H. Mouridsen et al., Cancer Treatm. Rev. 5: 131–141 (1978), beschreibt, dass Tamoxifen, ein Antiöstrogen, für die Remission von fortgeschrittenem Brustkrebs bei etwa 30% der behandelten weiblichen Patienten wirksam ist.

[0006] Die kombinierte Verwendung des Antiöstrogens Tamixofen und eines luteinisierenden, ein Hormon freigebenden Hormonagonisten, Buserelin, ist für die Behandlung von Brustkrebs ebenfalls bekannt. Siehe bsp. Klijn et al. J. Steroid Biochem. 420: no. 6B, 1381 (1984). Die tatsächliche Remission von solchen Krebsen bleibt jedoch unannehmbar niedrig.

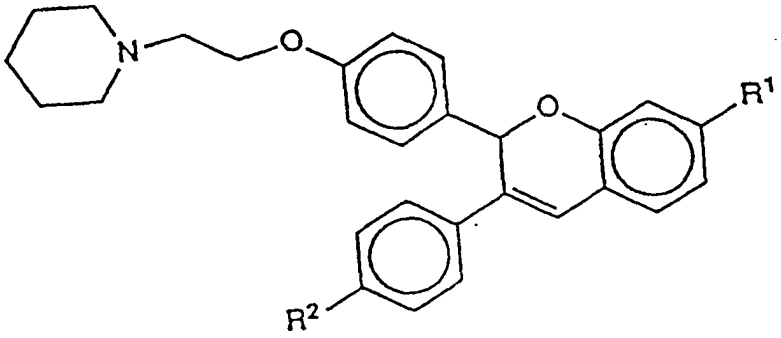
[0007] Es wurde gefunden, dass bestimmte 7α – substituierte Derivate von Estradiol, bsp. eine 7α -$(CH_2)_{10}$ CONMeBu – Substitution, eine Antiöstrogen-Aktivität besitzen (Bowler et al., 1985; Europäische Patentanmeldung 0138504; Wakeling and Bowler, J. Steroid Biochem. 30: 141–147 (1988). Siehe auch US Patent 4 659 516. Die Substitution $(CH_2)_9SOC_5H_6F_5$ ist auch verwendet worden (Wakeling et al., Cancer Res. 51: 3867–3873, 1991).

[0008] Bestimmte -$(CH_2)_{10}$ CONMeBu substituierte Verbindungen sind auch in dem US Patent 4 732 912 beschrieben (siehe bsp. die Beispiele 5 und 16). Siehe auch Europäisches Patent 166 509, Europäisches Patent 124 369, Europäisches Patent 160 508, Europäisches Patent 163 416, US Patent 4 760 061, US Patent 4 751 240 und Wakeling A. E. und Bowler, J., J. Endocrinol. 112: R7–R10 (1987).

[0009] Von Angerer et al. erörtern andere Antiöstrogene in „1-(Aminoalkyl)-2-Phenylindole als neue reine Östrogen-Antagonisten", J. Med. Chem. 1990; 33: 2635–2640. In dem US Patent 4 094 994, wo ausgesagt ist, dass die Verwendung von bestimmten Antiöstrogenen bestimmte menschliche Brusttumor-Zellen hemmt. Siehe auch DE 3 821 148.

[0010] A. Saeed et al., J. Med. Chem. 33: 3210–3216, 1990; A. P. Sharma et al., J. Med. Chem. 33: 3216–3222 und 3222–3229 (1990) haben die Synthese und die biologischen Aktivitäten von bestimmten 2,3-Diaryl-2H-1-Benzopyran-Analogien mit der folgenden Molekularstruktur für die Verwendung als Antiöstro-

gene beschrieben:



[0011] In N. Durani et al., J. Med. Chem. 32: 1700–1707 (1989) sind die Synthese und die biologischen Aktivitäten von Benzofuran- und Triarylfuran-Analogien als Antiöstrogene beschrieben.

[0012] Die Europäische Patentveröffentlichung 0 470 310 (Kapil) beschreibt bestimmte Benzopyran-Verbindungen, die vorgeblich „bei der Behandlung eines östrogenabhängigen Zustandes wie bsp. Brustkrebs" verwendet werden.

[0013] In der viel früheren Prioritätsanmeldung des Anmelders, nämlich einer Internationalen Anmeldung, die jetzt als WO 93/ 107 41 veröffentlicht wurde, ist eine Klasse von verbesserten Inhibitoren für die Östrogenaktivität beschrieben, unter Einbeziehung des Inhibitors EM-343, d. h. 7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-4"-(2"'-piperidinethoxy)phenyl-2H-Benzopyran und seiner Prodrogen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich teilweise auf bestimmte Arten von Benzopyran-Antiöstrogenen und auf bestimmte modifizierte Benzopyran-Antiöstrogene, die alle weiter verbesserte Eigenschaften ergeben. Es wurde nun gefunden, dass bestimmte Prodrogen von EM-343 Vorteile ergeben, die besonders wirksam sind. EM-343 kann entweder aus jedem von zwei Enantiomeren oder aus einem Gemisch der beiden bestehen. Es wurde jetzt entdeckt, dass eines der beiden Enantiomere wirksamer ist als das andere. Das wirksamere Enantiomer und dessen Prodrogen sind auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0014] Derivate von aktiven Drogen bzw. Arzneimitteln, die bei enzymatischen oder spontanen Reaktionen in vivo zu aktiven Drogen bzw. Arzneimitteln umgewandelt werden, sind bekannt (siehe H. Bundgaard „Design and Application of Prodrugs" in einem Lehrbuch über Drogenplanung und -Entwicklung, herausgegeben von P. Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard; Harwood Academic Publishers GmbH, Chur, Schweiz, 1991, Seiten 113– 191). Bei den Steroid-Serien haben bsp. Druzgala et al. (J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 38, 149–154, 1991) Prodrogen von Glucocorticoiden beschrieben. Bodor et al. beschreiben in der US Patentanmeldung 4 213 978 und in der Deutschen Offenlegungsschrift DE 29 48 733 die Verwendung von Thiazolidin-Derivaten von Progesteron als aktuelle Drogen. Eine perkutane Absorption von Prodroge-Derivaten von Östrogenen und Progestinen wird von Friend DR in „Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", vol. 7 (2), Seiten 149–186, 1990 berichtet.

Aufgaben der Erfindung

[0015] Es ist eine Aufgabe der Erfindung, Verbindungen und Zusammensetzungen zur Verringerung der Östrogenrezeptor-Aktivierung, einschließlich bestimmter optisch aktiver Arten und Prodrogen davon, bereitzustellen.

[0016] Es ist eine weitere Aufgabe, ein nicht steroidales Antiöstrogen bereitzustellen, das eine gute Affinität für Östrogenrezeptoren hat, bei dem aber im wesentlichen eine unerwünschte agonistische Aktivität bezüglich dieser Rezeptoren sowie im wesentlichen auch eine hormonelle Aktivität fehlen.

[0017] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, therapeutische Verbindungen und Zusammensetzungen bereitzustellen, die bei der Behandlung von mit Östrogen zusammenhängenden Krankheiten nützlich sind (d. h. Krankheiten, deren Aufkommen oder Fortschreiten durch die Aktivierung des Östrogen-Rezeptors gefördert wird). Diese Krankheiten schließen Brustkrebs, Uteruskrebs, Ovarialkrebs, Endometriosis, Uterusfibroma, Frühreife- und Prostataadenom mit ein, jedoch sind sie darauf nicht beschränkt.

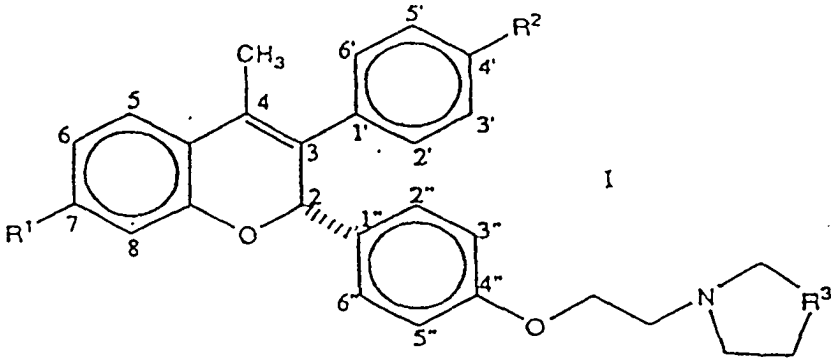
[0018] Es ist eine weitere Aufgabe, optisch aktive Prodrogen bereitzustellen, die leicht zu synthetisieren und zu reinigen sind, die eine gute Bioverfügbarkeit haben und die eine gute Lagerbeständigkeit haben, während sie leicht einer Umwandlung zu einem gewünschten aktiven Bestandteil in vivo unterliegen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0019] Die vorstehenden und weitere Aufgaben werden durch die hier erörterten Verbindungen, durch pharmazeutische Zusammensetzungen davon und durch eine Verwendung der Verbindungen der Erfindung (oder pharmazeutischer Zusammensetzungen, welche sie enthalten) bei der Behandlung von geschlechtlichen, ste-

roidabhängigen Krankheiten bereitgestellt. Bsp. wird angenommen, dass Brustkrebs, Endometrialkrebs und andere östrogenabhängige Krankheiten, deren Aufkommen oder Fortschreiten durch die Aktivität von Östrogen gefördert wird, auf die Behandlung mit den Verbindungen und Zusammensetzungen der Erfindung vorteilhaft ansprechen.

[0020] Bei einer Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon bereit, wobei die Verbindung die folgende Molekularstruktur hat:



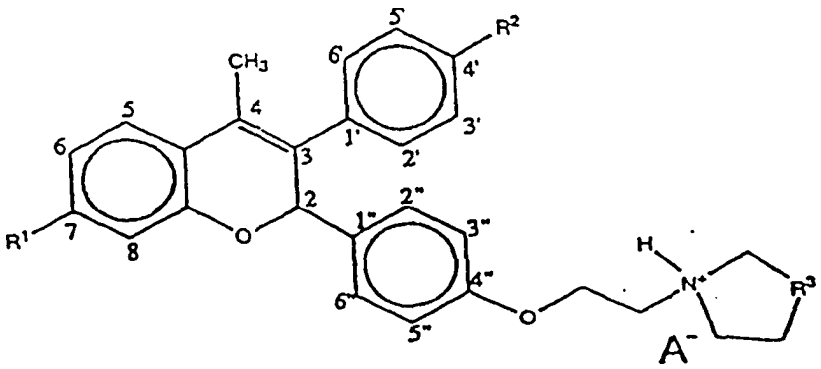
I

worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Hydroxyl und einem Anteil besteht, der in vivo zu Hydroxyl umwandelbar ist;

worin R^3 = $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$; und

worin die besagte Verbindung oder das Salz bei einem Reinheitsgrad vorliegt, welcher genügend frei ist von seinem 2R Stereoisomeren, sodass die Molekularstruktur I überwiegt.

[0021] Gemäss einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches weiteres Salz davon bereit, wobei die Verbindung die folgende Molekularstruktur hat:



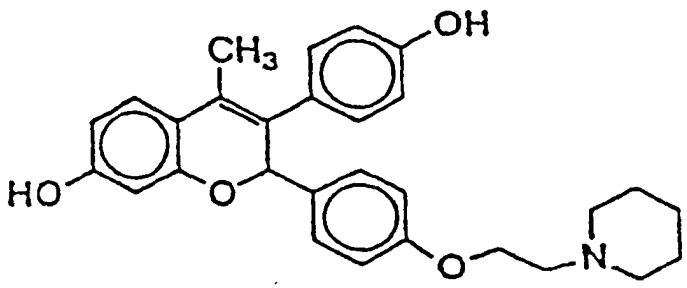
worin A^- ein Anion einer pharmazeutisch verträglichen Säure ist;

worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Hydroxyl und einem Anteil besteht, der in vivo zu Hydroxyl umwandelbar ist; und

worin R^3 = $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$;

worin die besagte Verbindung oder das Salz mehr als 50% (Gewichtsanteil relativ zu allen Stereoisomeren) der Stereoisomere einschließt, die eine 2S absolute Konfiguration haben.

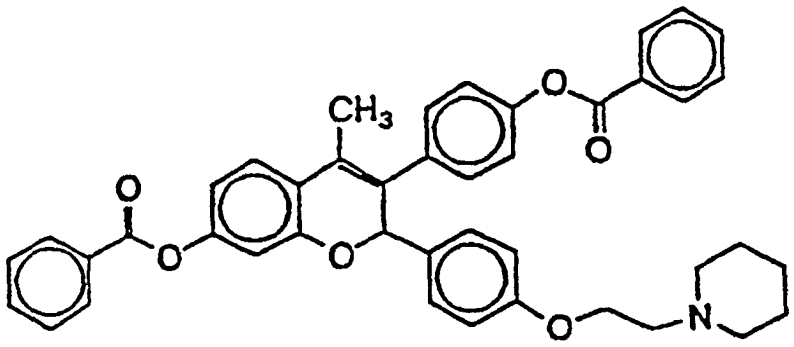
[0022] Bei einer anderen Ausführungsform stellt die Erfindung eine optisch aktive Verbindung mit der folgenden Molekularstruktur bereit:



EM – 652

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

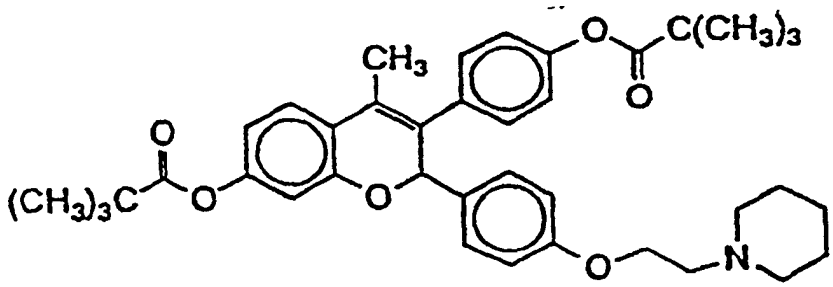
[0023] Bei einem anderen Ausführungsbeispiel stellt die Erfindung eine optisch aktive Verbindung mit der folgenden Molekularstruktur bereit:



EM – 661

der ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0024] Bei einem anderen Ausführungsbeispiel stellt die Erfindung eine optisch aktive Verbindung mit der folgenden Molekularstruktur bereit:



EM – 800

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

[0025] Bei einem anderen Ausführungsbeispiel ist jede einzelne der hier erörterten Verbindungen zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder einem Träger als pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert, welche die aktiven Verbindungen der Erfindung enthalten.

[0026] Bei einem anderen Ausführungsbeispiel ist jede der Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Brustkrebs, Endometrialkrebs oder einer anderen, auf Östrogen empfindlichen Krankheit verwendet, deren Aufkommen oder Fortschreiten durch die Aktivität von Östrogen verursacht oder vergrößert wird.

[0027] Ein „in vivo zu Hydroxyl umgewandelter Anteil" ist ein Anteil, der durch chemische oder enzymatische Vorgänge des Körpers abgespalten und ersetzt ist durch eine Hydroxylgruppe oder das entsprechende Anion. Viele solcher Gruppen sind im Stand der Technik bekannt (siehe bsp, das Lehrbuch von Drogengrundstoffen und Entwicklungen, herausgegeben von P. Krogsgaard-Larsen und N. Bundgaard, Harwood Academic Publishers GmbH, Chur, Schweiz, 1991, insbesondere Seite 154). Nicht beschränkende Beispiele von solchen Gruppen sind Alkyloxy, Alkenyloxy, Aryloxy, Alkylcarboxyl, Alkoxycarboxyl, Dialkylaminocarboxyl und Silyloxy, welche (bei einer Positionierung wie gezeigt bei den Verbindungen der Erfindung) zu Hydroxyl umgewandelt werden.

[0028] Prodrogen der rechtsdrehenden Enantiomerarten von EM-343, die hier als „EM-652" ((+)-7-Nydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"-(2"'-piperidinethoxy)phenyl-2H-benzypyran) angegeben sind, werden bevorzugt, obwohl die Erfindung auf diese Arten nicht beschränkt ist.

[0029] Die Erfindung sieht Salze (unter Einschluss von komplexen Salzen) und Prodrogenformen von Verbindungen in Betracht, die hier erörtert werden. Mit Ausnahme einer Angabe zum Gegenteil sind die folgenden Konventionen auf die hier angegebenen Molekularstrukturen und Formeln anzuwenden. Jeder beliebige Anteil von mehr als zwei Atomen kann geradkettig oder mit einer verzweigten Kette versehen sein, sofern es nicht anders angegeben wird.

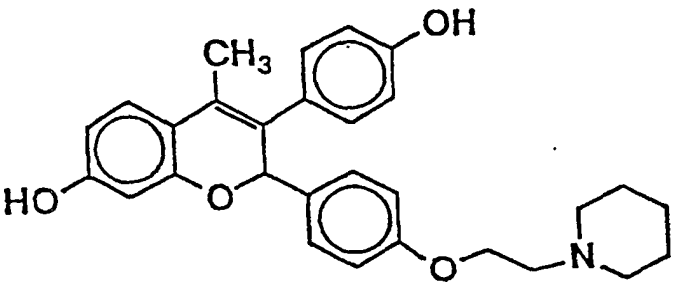
[0030] Die hier erörterten Verbindungen existieren als optisch aktive Arten, wenn es nicht anders angegeben wird. Der Ausdruck „Antiöstrogen", wie er hier für eine Beschreibung der Verbindungen der Erfindung verwendet wird, soll nicht beinhalten, dass die Verbindungen nicht auch andere zuträgliche Funktionen neben der an-

tagonistischen Aktivität ergeben (bsp, eine Hemmung von Enzymen wie oben erörtert), und der Begriff schließt auch sowohl biologisch aktive Verbindungen wie auch Prodrogenformen davon ein, die in vivo zu biologisch aktiven Arten umwandelbar sind.

[0031] Ohne dass beabsichtigt ist, durch die Theorie angehalten zu sein, wird angenommen, dass die neuartigen Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung bei der Behandlung von mit Östrogen zusammenhängenden Krankheiten nützlich sind wegen ihrer Fähigkeit zu einer Hemmung der Aktivierung des Östrogen-Rezeptors. Es wird angenommen, dass aktive Formen der Verbindungen der Erfindung die Aktivierung von Östrogen-Rezeptoren durch eine Vielzahl von Mechanismen reduzieren. Ein solcher möglicher Mechanismus ist eine „Antiöstrogen"-Funktion, bei welcher die Verbindungen der Erfindung Östrogen-Rezeptoren binden und den Zugriff zu diesen Rezeptoren durch Östrogene blockieren. Es wird auch angenommen, dass den Verbindungen der Erfindung im wesentlichen eine eigene Östrogen-Aktivität fehlt. Mit anderen Worten wird angenommen, dass die Verbindungen der Erfindung nur eine kleine, wenn überhaupt, eigene Fähigkeit zur Aktivierung von Östrogen-Rezeptoren haben, mit welchen sie sich verbinden, und dass sie nicht leicht zu Verbindungen in vivo umgewandelt werden, die eine bedeutsame eigene Östrogen-Aktivität haben. Ein anderer Mechanismus, durch welchen viele Verbindungen der Erfindung funktionieren können, besteht in einer Hemmung der Wirkung von Enzymen, welche Geschlechtssteroide oder deren Vorläufer produzieren. Beispiele von solchen Enzymen, die durch die Verbindungen der Erfindung gehemmt werden können, schließen Aromatase, 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase, 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase u. dgl. ein, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

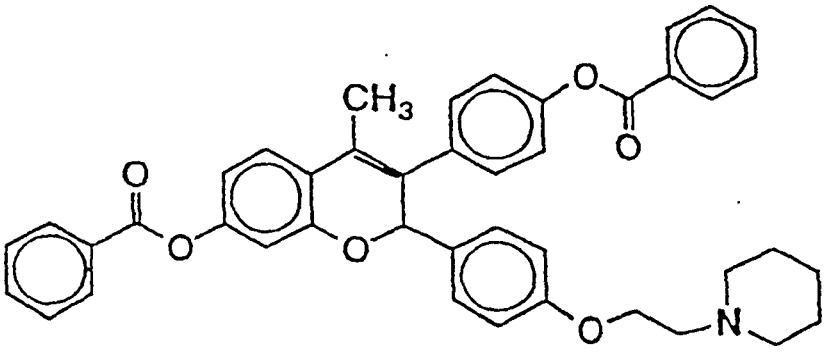
Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0032] **Fig.** 1 zeigt die vergleichbare hemmende Aktivität von vermehrten Konzentrationen von EM-343



und seines rechtsdrehenden Enantiomers EM-652 auf eine mit Estradiol induzierte Zellenwucherung in ZR 75-1 menschlichen Brustkrebszellen. Die betreffenden IC_{50} Werte sind berechnet bei 2.4×10^{-10} M für EM-343 und 1.1×10^{-10} M für EM-652, sodass so eine zweifach höhere Aktivität für EM-652 angegeben wird. Der Begriff „EM-343", wie er hier verwendet wird (mit Ausnahme dort, wo er speziell als ein racemisches Gemisch beschrieben wird) schließt jedes beliebige Enantiomer ein, welches die vorstehend angegebene Molekularstruktur aufweist, und er schließt auch Mischungen davon ein unter Einschluss des racemischen Gemisches. Die Begriffe „EM-651" und „EM-652" sind für optisch aktive Versionen von EM-343 reserviert, vergrößert bei der Konzentration des linksdrehenden bzw. des rechtsdrehenden Enantiomers.

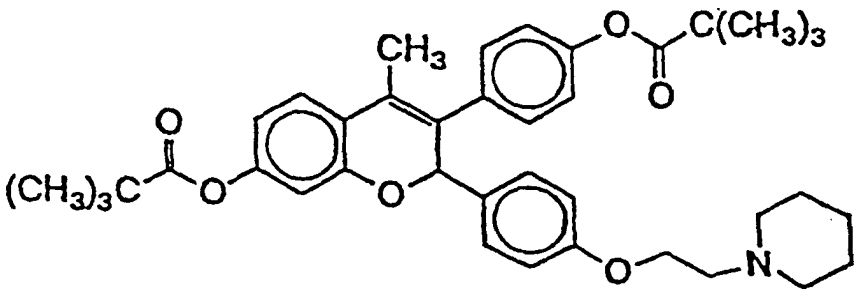
[0033] **Fig.** 2 zeigt die vergleichbare hemmende Wirkung van vermehrten Konzentrationen einer racemischen Version von EM-612, nämlich das Dibenzoat von EM-343 mit der folgenden Struktur:



im Vergleich zu EM-661 (optisch aktiv und angereichert in dem rechtsdrehenden Enantiomer von EM-612) und EM-658 (optisch aktiv und angereichert in dem linksdrehenden Enantiomer von EM-612) auf eine mit Estradiol induzierte Zellenwucherung in ZR-75-1 menschlichen Brustkrebszellen. Die betreffenden IC_{50} Werte sind bei 5.76×10^{-10} M für EM-612, 4.37×10^{-10} M für EM-661 und 3.01×10^{-8} M für EM-658 berechnet, womit so eine 69-fach höhere Aktivität für das rechsdrehende Enantiomer EM-661 im Vergleich zu dem linksdrehenden En-

antiomer EM-658 angegeben wird.

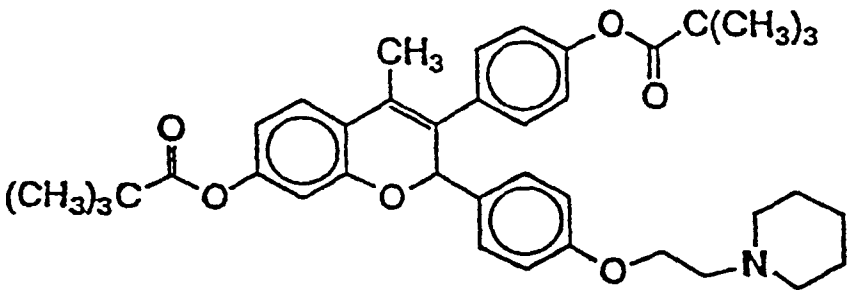
[0034] **Fig.** 3 zeigt die vergleichbare hemmende Aktivität von vermehrten Konzentrationen der racemischen Version von EM-762, das Dipivalat von EM-343 mit der folgenden Struktur:



gegenüber EM-800 (optisch aktiv und angereichert in dem rechtsdrehenden Enantiomer von EM-762) und EM-776 (optisch aktiv und angereichert in dem linksdrehende Enantiomer von EM-762) auf eine mit Estradiol induzierte Zellenwucherung in ZR-75-1 menschlichen Brustkrebszellen. Die betreffende IC_{50} Werte sind bei 6.47×10^{-10} M für EM-762, 4.37×10^{-10} M für EM-800 und 1.9×10^{-8} M für EM-776 berechnet, womit so eine 43-fach höhere Aktivität für das rechtsdrehende Enantiomer EM-800 im Vergleich zu dem linksdrehenden Enantiomer EM-776 angegeben wird.

[0035] **Fig.** 4 zeigt entsprechend die Wirkung des racemischen EM-343 im Vergleich zu seinem linksdrehenden Enantiomer EM-651 und seinem rechtsdrehenden Enantiomer EM-652, verabreicht einmal täglich in der angegebenen Art und Dosierung an dem Uterusgewicht (mg) in erwachsenen weiblichen ovarektomisierten Balb/C Mäusen, die über 9 Tage (von dem 3. Tag bis zu dem 11. Tag nach der Ovarektomie) bei der angegebenen Anwesenheit oder Abwesenheit einer gleichzeitigen Behandlung mit Östron (0.06 µg, subkutan, zweimal täglich, vom 6. Tag bis zum 11. Tag nach der Ovarektomie). Östron ist ein Vorläufer des wirksamen Östrogenestradial. Die angegebenen Daten vermitteln daher die Fähigkeit der Verbindung, Östrogen-Rezeptoren zu blockieren (d.h. als ein Antiöstrogen zu wirken), und sie geben vielleicht auch die Fähigkeit der Verbindung an, eine Umwandlung von Östron zu Estradiol zu hemmen.

[0036] **Fig.** 5 zeigt die Wirkung der angegebenen Dosen der racemischen Version von EM-762, ein Dipivalat von EM-343 mit der folgenden Molekularstruktur:



gegenüber seinem linksdrehenden Enantiomer EM-776 und seinem rechtsdrehenden Enantiomer EM-800, einmal täglich oral verabreicht an dem Uterusgewicht (mg) in erwachsenen weiblichen ovarektomisierten Balb/C Mäusen, behandelt über 9 Tage (vom 3. Tag bis zum 11. Tag) nach der Ovarektomie bei der angegebenen Anwesenheit oder Abwesenheit einer gleichzeitigen Behandlung mit Östron (0.06 µg, subkutan, zweimal täglich vom 6. Tag bis zum 11. Tag nach der Ovarektomie).

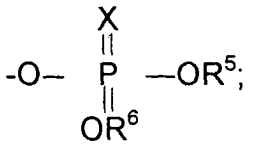
[0037] Die Erfindung wird weiter dargestellt durch die detaillierte Beschreibung von bevorzugten Ausführungsbeispielen, die nachfolgend lediglich zur Veranschaulichung angegeben sind. Die Erfindung ist nicht auf diese bevorzugten Ausführungsbeispiele beschränkt.

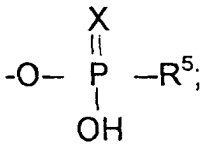
Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele

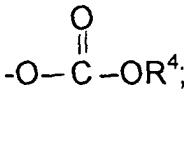
[0038] Bevorzugte Prodrogen der Erfindung schließen solche ein, bei denen wenigstens eines der Hydroxysubstituenten der Benzopyranphenyl-Gruppen der aktiven Arten (bsp. die Hydroxylgruppen von EM-343 oder seines rechtsdrehenden Enantiomers EM-652) ersetzt ist mit einem Substituenten, der in vivo zu Hydroxyl umgewandelt wird. Zahlreiche dieser Anteile, die zu Hydroxyl in vivo umwandelbar sind, sind in der Technik bekannt (siehe Seite 154 von Bundgaard, H., „Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design & Development, Bundgaard & Krogsgaard-Larsen, Ed., (Harwook Academic Publishers GmbH, Chur, Schweiz), 1991. Von den Anmeldern sind jetzt Prodrogen entwickelt worden, die (1) eine gute Kristallinität haben und daher einfacher zu synthetisieren und zu reinigen sind; (2) eine gute Lagerbeständigkeit haben, die aber in vivo instabil sind, um wünschenswert zu einer bevorzugten aktiven Verbindung umgewandelt zu wer-

den; (3) eine gute Bioverfügbarkeit (bsp. die Fähigkeit, durch Membranen hindurchzugehen oder auf andere Weise die gewünschten Orte nach der Verabreichung zu erreichen); und (4) niedrige Toxizität von Stoffwechselprodukten.

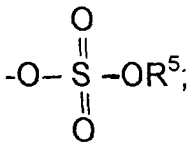
[0039] Es ist jetzt von den Anmeldern entdeckt worden, dass die Prodrogenformen, welche die beste Kombination von guten Ergebnissen unter den vorstehenden Parametern bereitstellen, Prodrogen sind, bei welchen eine oder mehrere der vorsehenden Hydroxylgruppen der aktiven Verbindungen in der Prodrogenform ersetzt sind durch Acyloxygruppen, bevorzugt aliphatische oder aromatisches Acyloxy, und am meisten bevorzugt ein gestörtes (bsp. verzweigtes oder alizyklisches) aliphatisches Acyloxy, insbesondere Pivaloyloxy. Bei anderen Ausführungsformen kann ein Hydroxylsubstituent einer aktiven Art inter alia ersetzt sein durch eine Funktion, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

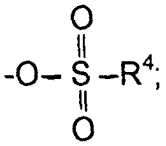


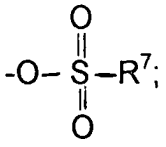


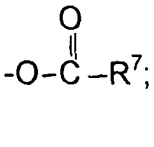


$-OR^4$;









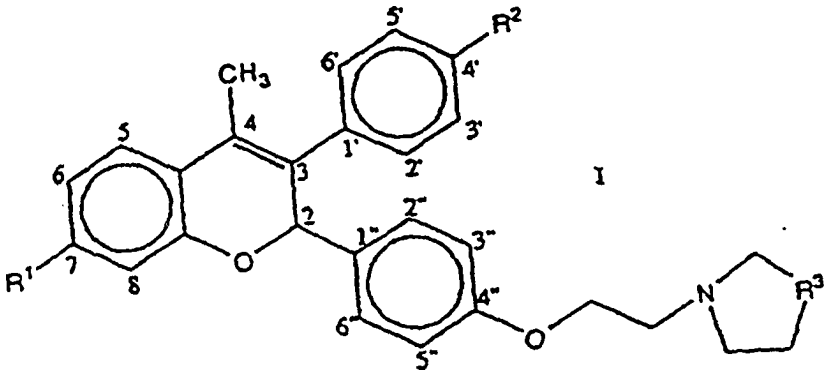
worin X = Schwefel oder Sauerstoff;

R^4 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Aryl;

R^5 und R^6 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl und einem Kation; und

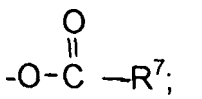
R^7 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Amino, Alkylamino, Aminoalkyl und Akylsulfanyl.

[0040] Bei einer Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz davon bereit (mit oder ohne einem Lösungsmittel oder einem Träger), wobei die Verbindung wie oben angegeben optisch aktiv ist und die folgende Molekularstruktur hat:

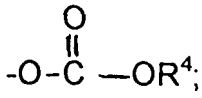


I

worin R^3 = $-CH_2-$ oder $-CH_2CH_2-$; und worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy, Acyloxy



und

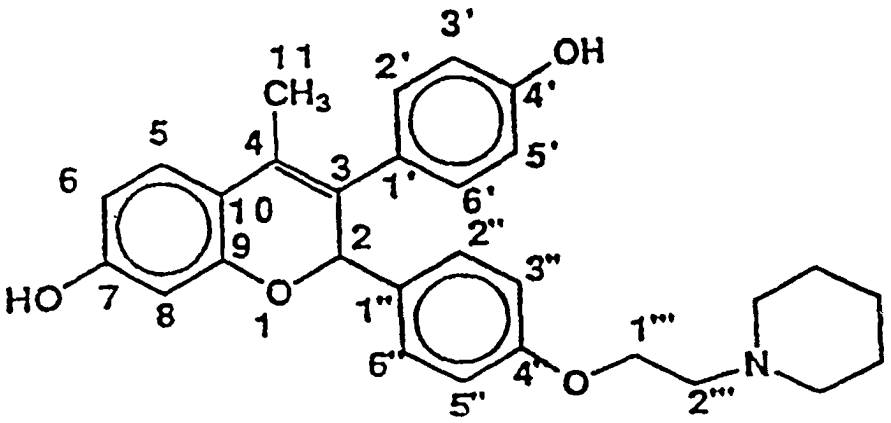


(R^4 ist ein Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder Aryl; und R^7 ist ein Amino, Alkylamino, Aminoalkyl oder Alkylsulfanyl), und worin wenigstens eines der beiden R^1 und R^2 nicht ein Hydroxy ist.

[0041] Wenn die absolute Konfiguration der hier erörterten Molekularstrukturen nicht spezifiziert ist, können diese Molekularstrukturen eines oder mehrere Stereoisomere einschließen, die von beliebigen vorhandenen Chiralitätszentren herrühren und optisch aktiv sind. Es wurde jetzt von den Erfindern gefunden, dass bestimmte Enantiomere von Verbindungen der Erfindung bei der Behandlung von mit Östrogen zusammenhängenden Krankheiten wirksamer sind als andere und dass sie wünschenswert die Aktivierung von Östrogen-Rezeptoren hemmen. Die vorliegende Erfindung beabsichtigt eine Verbesserung der Wirksamkeit durch eine selektive Vergrößerung der Konzentration der wirksameren Enantiomere relativ zu den weniger wirksamen Enantiomeren und schafft so optisch aktive Produkte zur Verwendung bei der Behandlung von mit Östrogen zusammenhängenden Krankheiten. Bei bevorzugten Ausführungsformen weisen optisch aktive Antiöstrogene der Erfindung wenigstens 90% der wirksameren Enantiomere auf und sind vorzugsweise bei diesem Enantiomer im wesentlichen rein.

[0042] Alle hier erörterten Verbindungen haben ein Chiralitätszentrum bei ihrem Kohlenstoff der zweiten Stelle. Es wurde gefunden, dass die am meisten wirksamen Stereoisomere unter den Antiöstrogenen der Erfindung diejenigen sind, welche die gleiche absolute Konfiguration bei ihrem Chiralitätszentrum des Kohlenstoffs der zweiten Stelle haben, wie es auch bei dem EM-652 der Fall ist, nämlich das rechtsdrehende Enantiomer des folgenden Antiöstrogens:

(+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"-(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran.



[0043] Die Stereoisomere der vorliegenden Erfindung haben immer die gleiche absolute Konfiguration bei ihren Kohlenstoffen der zweiten Stelle, wie es auch bei dem EM-652 der Fall ist, jedoch müssen sie nicht notwendig rechtsdrehend sein, wenn an irgendeiner anderen Stelle ihrer Molekularstruktur ein zweites Chiralitätszentrum erscheint. Wo jedoch nur ein einziges Chiralitätszentrum vorhanden ist, wird das bevorzugte Enantiomer rechtsdrehend sein. Bevorzugte Prodrogenformen, die ein zweites Chiralitätszentrum in einem Teil der Molekularstruktur einschließen, welcher in vivo entfernt wird, haben fortgesetzt die gleiche bevorzugte absolute Konfiguration bei dem Kohlenstoff der zweiten Stelle, wie es auch EM-652 hat. Die aktiven Formen, in welche die Prodrogen in vivo umgewandelt werden, werden daher ein zweites Chiralitätszentrum nicht einschließen und werden rechtsdrehend sein (selbst in den Fällen, wo die Prodrogenform als Folge ihres vorübergehenden zweiten Chiralitätszentrums linksdrehend sein könnte). Um zu verifizieren, dass eine besondere, optisch aktive Art die geforderte absolute Konfiguration aufweist, kann die Drehung dieser Art in einer Ebene von polarisiertem Licht durch die Techniken bestimmt werden, die allgemein auf diesem Sachgebiet bekannt sind.

[0044] Wo andere Chiralitätszentren in einer Prodrogenform der Erfindung vorhanden sind, sollten die Prodrogen zuerst durch eine als solche bekannte sanfte Technik in die aktiven Arten umgewandelt werden, wobei das verbleibende Chiralitätszentrum der aktiven Arten nicht racemisiert oder invertiert werden soll (siehe bsp. das Beispiel 8) oder sonst wie befreit von den Chiralitätszentren mit Ausnahme desjenigen bei dem Kohlenstoff der zweiten Stelle, bevor die Drehung des polarisierten Lichts durch die resultierende aktive Verbindung gemessen wird. Wenn diese Drehung eine rechtsdrehende aktive Verbindung anzeigt (nachfolgend zu der Entfernung von jedem beliebigen zweiten Chiralitätszentrum, das an der Prodrogenform vorhanden gewesen sein könnte), dann befinden sich sowohl die Prodrogenform als auch die resultierende aktive Form in der bevorzugten absoluten Konfiguration bei dem Kohlenstoff der zweiten Stelle.

[0045] Die Verbindungen der Erfindung schließen einen Stickstoff-Heteroring ein. Bei einigen, jedoch nicht bei allen Ausführungsbeispielen sind Salze beabsichtigt, bei denen der Stickstoff des Heterorings ein beladener quaternärer Stickstoff ist, verbunden mit einem pharmazeutisch verträglichen Säureanion. Die Erfindung beabsichtigt auch komplexe Salze, bei denen der Stickstoff des Heterorings nicht die einzige beladene „Salz"-Position in der gesamten Molekularstruktur ist. Die Verbindungen sind optisch aktiv und haben die ab-

solute Konfiguration von EM-652 bei dem Kohlenstoff der zweiten Stelle (verifizierbar durch eine Extraktion des Salzes unter basischen Bedingungen, sodass eine freie Base erhalten wird mit nur einem Chiralitätszentrum bei dem Kohlenstoff der zweiten Stelle, dessen absolute Stereochemie durch ein Nachprüfen nach der gewünschten rechtsdrehenden optischen Aktivität dann verifiziert werden kann).

[0046] Bei einer systematischen Verabreichung schließen die bevorzugten Verwendungen der pharmazeutischen Zusammensetzungen und Verbindungen der Erfindung die Behandlung von Brustkrebs, Endometrialkrebs, Uteruskrebs, Ovarkrebs, Endometriosis, Uterusfibroma, Frühreife- und Prostataadenom ein, ohne darauf beschränkt zu sein. Andere östrogenempfindliche Krankheiten, deren Entstehen oder Fortschreiten durch eine Östrogenaktivität unterstützt wird, können von Vorteil auf die Behandlung in Übereinstimmung mit der Erfindung reagieren.

[0047] Insbesondere während des frühen Stadiums der Behandlung sollen bevorzugt gelegentliche Blutproben entnommen werden und ist die Dosierung zu ändern, wenn es erforderlich ist, die Konzentration des Serums der aktiven Verbindung der Erfindung oder der Summe der aktiven Verbindungen (wo mehr als nur eine verabreicht wird) zwischen etwa 0.2 g/ml und 10 µg/ml beizubehalten. Der beaufsichtigende Arzt kann auswählen, dass er diese als Ziel gesetzte Konzentration in Abhängigkeit von der Reaktion des beobachteten Patienten ändert.

[0048] Die gemäss der Erfindung verabreichten Verbindungen werden bevorzugt mit einer Dosierung verabreicht, die zwischen 0.01 und 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag (vorzugsweise 0.05 bis 1.0 mg/kg) reichen, bevorzugt 5 mg pro Tag, insbesondere 10 mg pro Tag, in zwei gleich geteilten Dosen für eine Person mit mittlerem Körpergewicht bei oraler Verabreichung, oder mit einer Dosierung in einem Bereich zwischen 0.003 bis 3.0 mg/kg Körpergewicht pro Tag (vorzugsweise 0.015 bis 0.3 mg/ml), bevorzugt 1.5 mg pro Tag, insbesondere 3.0 mg pro Tag, in zwei gleich geteilten Dosen für eine Person mit mittlerem Körpergewicht bei einer parentalen Verabreichung (d. h. intramuskuläre, subkutane oder perkutane Verabreichung). Die Verbindungen werden vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder einem Träger verabreicht, wie nachfolgend beschrieben.

[0049] Bevorzugte pharmazeutische Verbindungen umfassen therapeutisch wirksame Mengen wenigstens einer der hier erörterten Verbindungen, wobei ein pharmazeutisch verträgliches Lösungsmittel oder ein Träger bei der oder den aktiven Verbindungen eingeschlossen ist. Die Konzentration der aktiven Verbindung (wobei dieser Begriff die hier erörterten Prodrogen einschließt) in dem besagten Lösungsmittel oder dem Träger ändert sich in Übereinstimmung mit den bekannten Techniken in Abhängigkeit von der Art und Weise, in welcher die pharmazeutische Zusammensetzung verabreicht werden soll.

[0050] Eine für die orale Verabreichung geeignete Zusammensetzung kann vorzugsweise wenigstens einen Hemmstoff der hier beschriebenen Geschlechtssteroid-Aktivität einschließen, wobei die gesamte Konzentration von allen solchen Hemmstoffen in der besagten pharmazeutischen Zusammensetzung etwa 0.2% bis etwa 95% der Zusammensetzung (des Gewichts relativ zu der Gesamtheit) beträgt und vorzugsweise etwa 1% bis etwa 10%. Ein pharmazeutisch verträgliches Lösungsmittel, bsp. Stärke oder Lactose mit oder ohne Tartrazin, ist vorzugsweise eingeschlossen.

[0051] Bei einer Vorbereitung für eine parenterale Einspritzung wird bevorzugt ein Hemmstoff der Geschlechtssteroid-Aktivität mit einer Konzentration zwischen etwa 0.5 mg/ ml und etwa 100 mg/ml (bevorzugt etwa 1 mg/ml bis etwa 5 mg/ml) zu einem Träger hinzugefügt, der bevorzugt wenigstens eines von einer Salzlösung, Wasser, wässrigem Ethanol, wässrigem Dimethylsulfoxid und Öl umfasst.

[0052] Eine für eine kontinuierliche parenterale Verabreichung geeignete Zusammensetzung enthält bevorzugt einen Träger und ein Antiöstrogen in Übereinstimmung mit der Erfindung bei einer Konzentration, die für eine Einführung von etwa 0.5 mg bis etwa 500 (vorzugsweise 2.5 bis 50) mg des Antiöstrogens pro 50 kg Körpergewicht pro Tag bei der verwendeten Rate des Volumenflusses ausreicht. Der Volumenfluss sollte sich so mit der Konzentration verändern, um das gewünschte Ergebnis zu erreichen. Bei höheren Konzentrationen wird ein geringerer Volumenfluss benötigt und bei niedrigeren Konzentrationen ein vermehrter.

[0053] Bei bestimmten alternativen Ausführungsformen kann die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung für eine Langzeitfreigabe in Übereinstimmung mit bekannten Techniken formuliert werden. Diese Langzeitfreigabe-Formulierungen werden bevorzugt in einer passenden Art und Weise entweder für eine orale, eine intramuskuläre oder eine subkutane Verabreichung präpariert. Die Verbindungen können auch durch Hautpflaster in Übereinstimmung mit bekannten Techniken verabreicht werden. Diese Langzeitfreigabe-Formulierungen müssen in Übereinstimmung mit der Erfindung für die Einführung von etwa 0.5 bis 500 mg (vorzugsweise 2.5 bis 50 mg) des Antiöstrogens pro 50 kg Körpergewicht pro Tag formuliert werden.

[0054] Nachfolgend sind einige Flussdiagramme, Beschreibungen und Darstellungen einer Anzahl von bevorzugten Syntheseschemen für bestimmte bevorzugte Verbindungen in Übereinstimmung mit der Erfindung angegeben. Die nachfolgend angegebenen Stufen sind nur beispielhaft angegeben. Die Fachleute auf dem vorliegenden Sachgebiet können sofort alternative synthetische Wege und Veränderungen erkennen, die für die Herstellung einer Vielzahl von Verbindungen in Übereinstimmung mit der Erfindung nützlich sind.

Beispiele von Synthesen der bevorzugten Hemmstoffe der Geschlechtssteroid-Aktivität

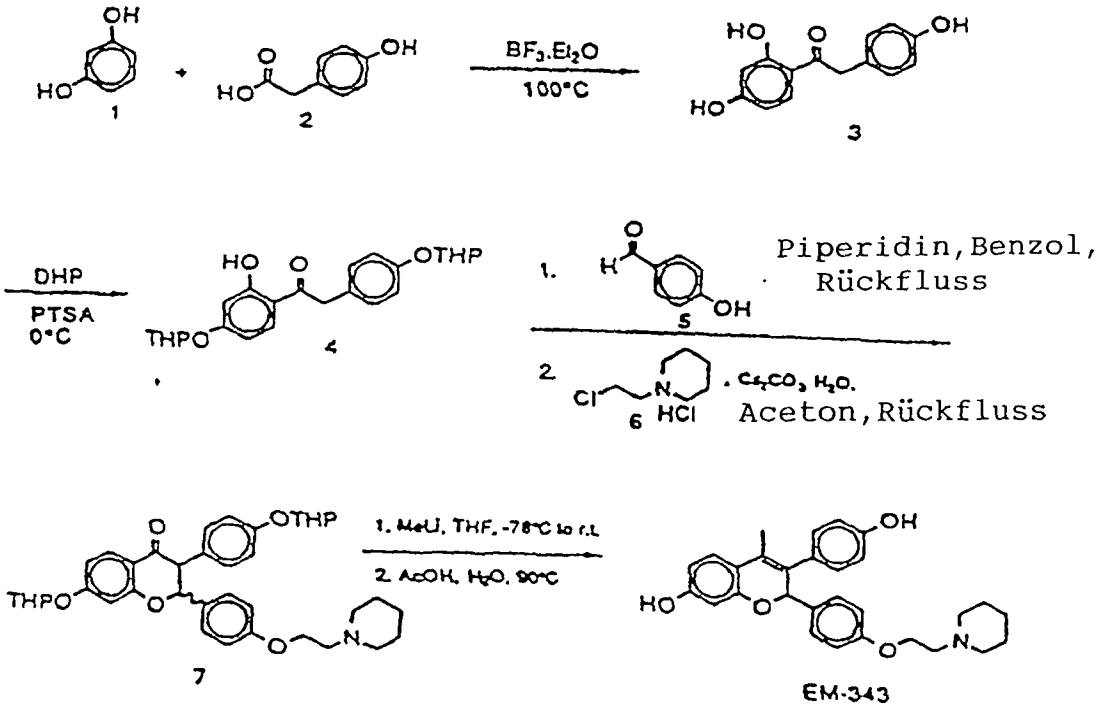
Instumentation

[0055] Die hier angeführten IR Spektren wurden mit einem Perkin-Eimer 1600 Series FT-IR Spektrophotometer erhalten. Die Protonen NMR Spektren wurden von einem Brucker AC-F 300 Gerät aufgezeichnet. Die folgenden Abkürzungen sind verwendet worden: s, Singulett; d, Dublett; dd, Dublett von Dublett; t, Triplett; q, Quadruplett; und m, Multiplett. Die chemischen Veränderungen (6) wurden bezogen auf Chloroform (7.26 ppm für ^{1}H und 77.00 ppm für ^{13}C) und wurden in ppm ausgedrückt. Die optischen Drehungen wurden bei Raumtemperatur mit einem Jasco DIP 360 Polarimeter gemessen. Die Massenspektren (MS) wurden auf einer V.G. Micromass 16F Maschine erhalten. Eine dünnlagige Chromatographie (TLC) wurde auf 0.25 mm Kieselgel 60F254 Platten (E. Merck, Darmstadt, Deutschland) ausgeführt. Für eine Lichtblitz-Chromatographie wurde Merck-Kieselgel 60 (230 bis 400 Maschen A.S.T.M.) benutzt. Wenn nicht anders angegeben wurden das Ausgangsmaterial und der Reaktionspartner kommerziell beschafft und als solche benutzt oder mit Standardmaßnahmen gereinigt. Alle gereinigten und getrockneten Lösungsmittel und Reaktionspartner wurden unter Argon gelagert. Wasserfreie Reaktionen wurden unter einer inerten Atmosphäre durchgeführt, der Aufbau wurde unter Argon durchgeführt und gekühlt. Die organischen Lösungen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, verdampft auf einem Rotationsverdampfer und unter reduziertem Druck.

Liste der Abkürzungen

DHP	3,4-Dihydro-2H-pyran
EDTA	Ethylendiamintetra-essigsaure Säure
HPLC	Flüssige Hochdruck-Chromatographie
PTSA	p-Toluensulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMS	Tetramethylsilyl

Beispiel 1 (Vergleich)
Synthese von 7-Hydroxy-3-(4'-hydroxypheny4)-4-methy4-2-(4''-(2'''-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-343)
Synthese A (diese Synthese ist in dem nachfolgenden Schema 1 beschrieben)
Schema 1



[0056] Die vorstehende Synthese wurde wie folgt durchgeführt:

Triphenol 3

[0057] Eine Suspension von Resorcinol 1 (89.2 g, 0.810 mol) und einer Säure 2 (135.4 g, 0.890 mol) (beide Verbindungen erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) in Bortrifluoridetherat (300 mL) und Toluen (240 ml) wurden bei 100°C über 3 h erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierende Suspension wurde über Nacht mit 12% wässrigem Natriumacetat (400 ml) umgerührt. Das resultierende Abscheideprodukt wurde gefiltert, gewaschen mit destilliertem Wasser (1 l) und 12% wässrigem Natriumacetat (400 ml). Der Feststoff wurde dann mit 12% wässrigem Natriumacetat (1.2 l) über Nacht umgerührt. Das Abscheideprodukt wurde gefiltert, gewaschen mit destilliertem Wasser (500 ml) und rekristallisiert (Ethanol : Wasser; 0.75 : 3 i), wodurch sich das Triphenol 3 (160.2 g, 81%) ergab, welches für eine Woche unter Vakuum (Schmelzpunkt 180 bis 185°C) getrocknet wurde.

Ditetrahydropyranylether 4

[0058] Eine Suspension von Triphenol 3 (164 g, 0.672 mol) in 3,4-Dihydro-2H-pyran (600 ml) (erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.)wurde mit p-Toluensulfonsäuremonohydrat (2 × 10 mg) bei 0°C behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde über 1.5 h bei 0°C umgerührt und danach über 1 h nach der Entfernung des Eisbades (die Reaktion wurde durch TLC überwacht; p-Toluensulfonsäuremonohydrat wurde hinzugefügt, bis das Ausgangsmaterial und der Monotetrahydropyranylether verschwunden waren). Das Gemisch wurde dann mit gesättigtem Natriumbicarbonat (250 ml) und Ethylacetat (1 l) behandelt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat (250 ml) und Kochsalzlösung (250 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft. Die Rohverbindung wurde mit Hexanen (2 l) über 3 h unter Umrühren pulverisiert. Die resultierende Suspension wurde bei 0°C über 5 h und dann bei –20°C über 18 h stehen gelassen. Der Feststoff wurde gefiltert und dann erneut mit Hexanen (1 l) unter Umrühren über 1 h behandelt, um die Verbindung 4 zu erhalten, die gefiltert und getrocknet wurde (190 g, 69%), Schmelzpunkt 109 bis 112°C; ^{1}H-NMR δ (300 MHz: $CDCl_3$), 1.5–2.1 (12H, m, O-CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O), 3.55–3.65 (2H, m, O-CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O), 3.75–3.95 (2H, m, O-CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O), 4.16 (2H, s, Ph-CH_2-C=O), 5.40 (1H, t, J = 3 Hz, O-CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O), 5.49 (1H, t, J = 3Hz, O-CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O), 6.55 (1H, dd, J = 2.5 Hz und 8.5 Hz, CH-Phenyl), 6.61 (1 H, d, J = 2.5 Hz, CH Phenyl), 7.03 und 7.17 (2H, AB System, J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 12.60 (1H, s, Ph OH).

Amin 7

[0059] Eine Lösung von Ditetrahydropyranylether 4 (150 g, 0.364 mol), 4-Hydroxybenzaldehyd 5 (46 g, 0.377 mol, erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) (4-Hydroxybenzaldehyd wurde mit Holzkohle behandelt und mit destilliertem Wasser rekristallisiert) und Piperidin (11 ml) in Benzol (3.7 l) wurden umgerührt und rückgeströmt mit einem Dean-Stark Gerät über 60 h. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Die rohen Zwischenprodukte, 1-(2-Ghlorethyl)piperidinmonohydrochlorid 6 (80 g, 0.435 mol), Cäsiumcarbonat (282 g, 0.866 mol) und destilliertes Wasser (50 ml) in Aceton (3.7 l), wurden mechanisch umgerührt und rückgeströmt über 19 h und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Gemisch wurde gefiltert und mit Aceton (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde dann unter reduziertem Druck entfernt, um den Rest zu ergeben, der durch eine Lichtblitz-Chromatographie auf Silicagel (10 l) (Ethylacetat, dann Ethylacetat : Methanol; 9 : 1) gereinigt wurde, um die Verbindung 7 (148 g, 65%) zu ergeben.

EM-343

[0060] Zu einer Lösung des Amin 7 (200 g, 0.319 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (3 l) wurde Methyllithium (1.4 M Lösung in Ehter, 685 ml, 0.959 mol, erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) bei –78°C über 45 Minuten unter Argon hinzugefügt. Das kalte Bad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde über eine Dauer von 3 h zum Aufwärmen auf Raumtemperatur gebracht. Das Gemisch wurde wiederholt auf –78°C gekühlt und mit gesättigtem Ammoniumchlorid (1 l) behandelt. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (2 × 1 l) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit einer Kochsalzlösung (1 l) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft. Der Rest wurde in zwei Portionen getrennt und wie folgt behandelt. Der Rest wurde zu einem Gemisch von essigsaurer Säure (1.6 l) und destilliertem Wasser (0.2 l) gelöst und bei 90°C über 30 Minuten unter einem Argonstrom erhitzt, worauf er wieder auf Raumtemperatur gekühlt und unter reduziertem Druck verdampft wurde, um einen Rest zu ergeben, der mit 15% wässrigem Natriumcarbonat (900 ml) basisch eingestellt wurde. Eine Dekantierung ergab das Rohprodukt, weiches dann mit einem Gemisch von 15% wässrigem Natriumcarbonat (300 ml) und Ethylacetat (500 ml) über 30 Minuten umgerührt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (500 ml) ex-

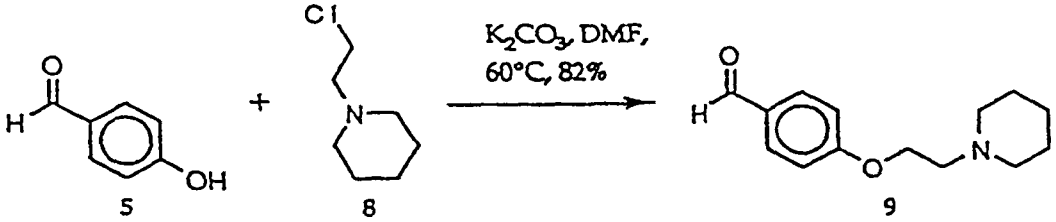
trahiert. Die kombinierte organische Phase wurde zweimal mit 15% wässrigem Natriumcarbonat (300 ml} und Kochsalzlösung (500 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft, um das Produkt zu ergeben, das dann durch eine Lichtblitz-Chormatographie auf Silicagel (6 l) (Dichlormethan : Ethanol; 9 : 1) gereinigt wurde, um EM-343 zu ergeben (7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"-2"'Piperidinethoxy)phenyl)-2N-benzopyran) (44 g, 60%): ^{1}H-NMR δ (300 MHz: CD_3OD), 1.46 (2H, m, Cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2), 1.60 (4H, m, Cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2), 2.02 (3H, s, CH_3-C=C), 2.56 (4H, m, Cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2), 2.76 (2H, t, J = 5 Hz, O-CH_2-CH_2-N), 4.06 (2H, t, J = 5 Hz, O-CH_2 CH_2-N), 5.77 (1H, s, O-CH-Ph), 6.12 (1H, d, J = 2.5 Hz, CH Phenyl), 6.35 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 8 Hz, CH Phenyl), 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 6.98 (2H, d, J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 7.12 (1H, d, J = 8 Hz, CH Phenyl), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz, CH Phenyl). ^{13}C NMR δ (75 MHz: CD_3OD), 160.0, 159.3, 157.5, 154.6, 133.2, 131.6, 130.5, 125.8, 118.7, 116.1, 115.2, 109.2, 104.5, 81.5, 66.1, 58.8, 55.8, 26.3, 24.9 und 14.9; IR (CHCl3) ν_{max} cm^{-1}: 3330, 1607, 1508 und 1231. Massenspektroskopie: M^+ 457.

Synthese B, eine alternative Synthese von EM-343 (diese Synthese ist in den nachfolgenden Schemas 2 und 3 beschrieben)

[0061] Die vorhergehende Synthese wurde wie folgt durchgeführt:

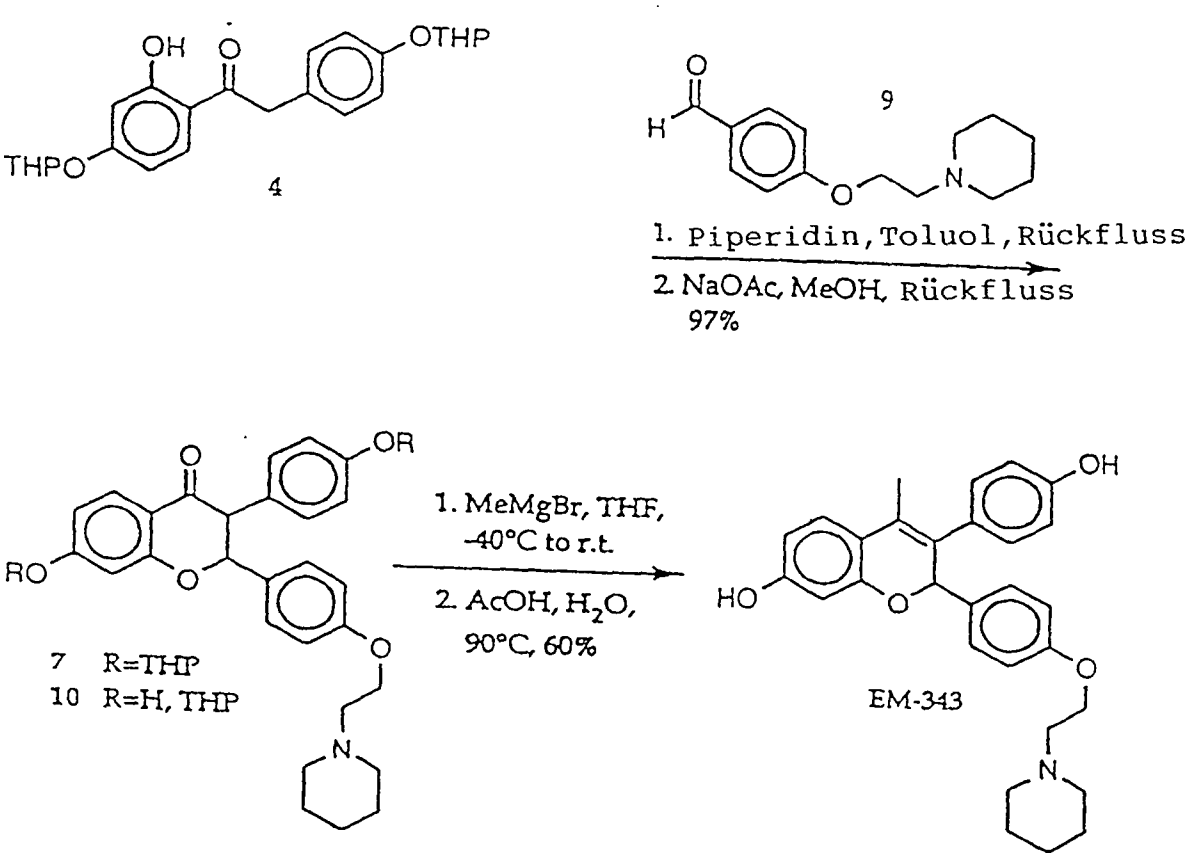
Aldehyd 9

[0062] Diese Herstellung ist mit dem nachfolgenden Schema 2 angegeben:



Eine Suspension von 4-Hydroxybenzaldehyd 5 (10.0 g, 0.0819 mol), Kaliumcarbonat (22.6 g, 0.164 mol} und 1-(2-chlorethyl)piperidin 8 (18.1 g, 0.123 mol), hergestellt mit 65% Ausbeute von 100 g von 1-(2-Chlorethyl)piperidinmonohydrochlorid 6 in wasserfreiem DMF (40 ml) wurden bei 60 °C über 16 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde sich für eine Kühlung auf Raumtemperatur überlassen, wurde in destilliertes Wasser (200 ml) eingegossen und mit Ethylacetat (3 × 150 ml) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat (2 × 100 ml) und Kochsalzlösung (3 × 100 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohöl (18 g) wurde unter Vakuum destilliert [Literatur (Hugues et al., J. Med. Chem. 7, 511, 1964); Siedepunkt 147–148°C (0.05 mm)), um ein gelbes Öl (15.7 g, 82%) zu ergeben, welches nach einem Stehenlassen orange wurde.

Schema 3



Gemisch der Amine 7 und 10 (diese Herstellung ist vorstehend mit dem Schema 3 angegeben)

[0063] Eine Lösung von Ditetrahydropyranylether 4 (5.00 g, 0.0121 mol), Aldehyd 9 (2.92 g, 0.0125 mol) und Piperidin (0.36 ml, 0.0036 mol) in Toluen (120 ml), wurde umgerührt und mit einem Dean-Stark Gerät über 48 h unter Argon rückgeströmt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Die rohen Zwischenprodukte wurden in Methanol (400 ml) gelöst, behandelt mit Natriumacetat (49 g, 0.60 mol), umgerührt und über 18 h rückgeströmt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (500 ml) und destilliertem Wasser (500 ml) behandelt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 100 ml) extrahiert, und die kombinierte organische Phase wurde mit destilliertem Wasser (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet über Magnesiumsulfat und unter reduziertem Druck verdampft. Die Rohprodukte wurden durch eine Lichtbliltz-Chromatographie auf Silicagel (Ethylacetat dann Ethylacetat : Methanol; 9 : 1) gereinigt, um ein Gemisch der Amine 7 und 10 (6.8 g, 97%) (Schmelzpunkt 78–85°C) zu ergeben.

EM-343 (diese Herstellung ist oben bei dem Schema 3 angegeben)

[0064] Zu einer Lösung der Amine 7 und 10 (73.0 g, 126 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1.5 l) wurde bei –40°C über 5 Minuten unter Argon eine Methylmagnesiumbromid-Lösung (3.0 M in Ether, 210 ml, 630 mmol) (leichte Bildung eines Abscheideprodukts) hinzugefügt. Das kalte Bad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch wurde sich überlassen zur Erwärmung auf Raumtemperatur über eine Dauer von 3 h. Das Gemisch wurde wieder bei –40°C gekühlt und mit gesättigtem Ammoniumchlorid (1 l) und destilliertem Wasser (500 ml) behandelt. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (2 × 1 l) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung (1 l) gewaschen, getrocknet über Magnesiumsulfat und unter reduziertem Druck verdampft.

[0065] Der Rest wurde in einem Gemisch von essigsaurer Säure (1.05 l) und destilliertem Wasser (117 ml) gelöst und von 23°C auf 80°C in 45 Minuten unter einem Argonstrom erwärmt. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und unter reduziertem Druck verdampft (ein Viertel des anfänglichen Volumens), um einen Rest zu ergeben, der mit gesättigtem wässrigem Natriumcarbonat (550 ml) (Gummibildung) behandelt wurde. Eine Dekantierung ergab das Rohprodukt, welches dann mit einem Gemisch von gesättigtem wässrigem Natriumcarbonat (400 ml) und Ethylacetat (600 ml) über 15 Minuten bis zur vollständigen Auflösung umgerührt wurde. Die wässrige Phase wurde getrennt und mit Ethylacetat (500 ml) extrahiert. Die kombinierte or-

ganische Phase wurde zweimal mit gesättigtem wässrigem Natriumcarbonat (200 ml) und Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet über Magnesiumsulfat und unter reduziertem Druck verdampft, um das Produkt zu ergeben, das durch eine Lichtblitz-Chromatographie auf Silicagel (Dichlormethan : Ethanol; 9 : 1) gereinigt wurde, wodurch EM-343 mit einer 62.5% Ausbeute erhalten wurde.

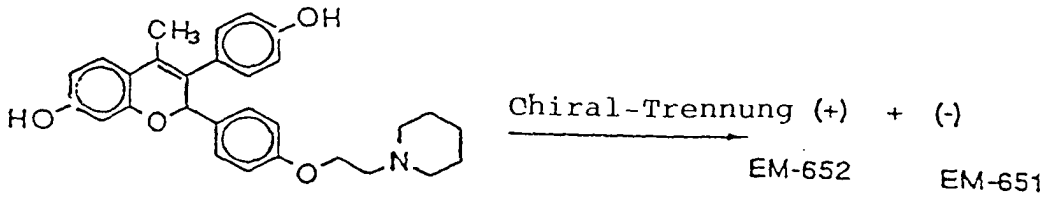
Beispiel 2

Isolation von (+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2(4''-(2'''piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-652).

[0066] Die Trennung der Enantiomere von EM-343 (209 g) (siehe nachfolgendes Schema 4) wurde in mehreren Durchläufen in einer 10 × 50 cm Daicel Chiralpak ® ADTM Säule (erhältlich von Chiral Technologies, Inc., Extons, P.A.) bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Eluierungsmittel war Hexan/Ethanol/Diethylamin: 80/20/0.02 (im Volumenverhältnis). Die Endprodukte wurden durch Verdampfung bei 40°C unter Vakuum getrocknet. Der enantiomerische Reinheitsgrad wurde durch analytisches HPLC unter Verwendung einer Daicel Chiralcel AD™ Säule (erhältlich von der Chiral Technologies Inc., Extons, P.A.) bei Raumtemperatur und durch eine UV Erfassung bei 254 nm überprüft. Das Eluierungsmittel war Hexan/Ethanol/Diethylamin: 80/20/0.2 bei einer Fließrate von 1.0 ml/min. In der Reihenfolge der Eluierung wurde folgendes erhalten: Fraktion 1 (erste eluierte Fraktion) (+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4''-(2'''-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-652) (92 g, 99.4% ee). ^{1}H NMR δ (300 MHz: DMSO-d_6), 1.33 (2H, m, cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2), 1.44 (4H, m, cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CN_2), 2.00 (3H, s, CH_3-C=C), 2.35 (4H, m, cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2), 2.56 (2H, t, J = 5.8 Hz, O-CH_2-CH_2-N), 3.94 (2H, t, J = 5.8 Hz, O-CH_2-CH_2-N), 5.87 (1H, s, O-CH-Ph), 6.06 (1H, d, J = 2.4 Hz, CH Phenyl), 6.31 (1H, dd, J = 2.4 Hz und 8.5 Hz, CH Phenyl), 6.69 (2H, d, J = 8.3 Hz, CH Phenyl), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH Phenyl), 7.04 (2H, d. J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz, CH Phenyl), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH Phenyl); ^{13}C NMR δ (75 MHz, DMSO-d_6) 158.4, 158.1, 156.3, 152.5, 131.0, 130.3, 129.3, 128.9, 128.2, 124.8, 124.4, 116.6, 115.0, 114.3, 108.1, 103.1, 78.7, 65.4, 57.3, 54.4, 30.6, 25.5 und 23.9; IR (CHCl3) ^{v}max^{cm-1}; 3372, 1609, 1508 und 1238; $[\alpha]_D^{28}$ + 129° (c = 1.46 THF).

Fraktion 2
(-)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4''-(2'''piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-651) (96 g, 98.4% ee) $[\alpha]_D^{26}$ – 127° (c = 1.08, THF).
Schema 4

Schema 4



Racemisches EM-343

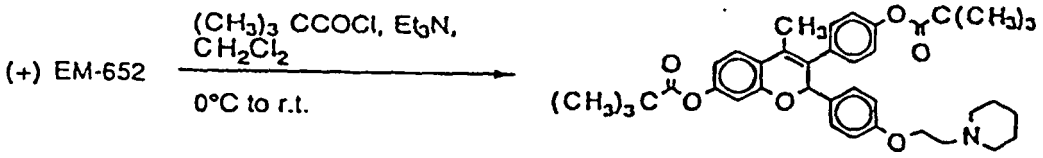
Beispiel 3

Trennung der Enantiomere von EM-343 durch eine chemische Auflösung.

[0067] Eine Lösung von (1S)-(+)-10-Camphersulfonsäure (466 mg, 2.00 mmol) in Methanol (20 ml) wurde zu einer Lösung von EM-343 (918 mg, 2.00 mmol) in Methanol (5 ml) hinzugefügt. Die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur über einen Tag und bei –20°C über 2 Tage stehen gelassen. Zeitweise wurde ein Abkratzen durchgeführt, um eine Kristallisation zu unterstützen. Die Kristalle wurden gefiltert, mit einem Minimum von Methanol gewaschen und getrocknet und es wurde die spezifische Drehung gemessen $[\alpha]_D^{25}$ + 41°, Methanol), sodass sich 507 mg Salz ergaben. Die Kristalle wurden einmal oder falls benötigt zweimal in einem Minimum von heißem Methanol unter der gleichen Bedingung wie vorstehend rekristallisiert, bis sich 100 mg Salz ($[\alpha]_D^{25}$ + 99°, Methanol) ergaben. Mutterlaugen ergaben einen Überschuss von 129 mg Salz $[\alpha]_D^{25}$ + 115°).

Beispiel 4

Synthese von (+)-7-Pivaloyloxy-3-(4'pivaloyloxyphenyl)-4-methyl-2 (4"-(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-800). Schema 5



(+) EM-800

[0068] Die vorstehende Synthese wurde wie folgt durchgeführt.

[0069] Eine Lösung von EM-652 (von Schema 4) ((+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"-(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran) (30.8 g, 67.3 mmol) und Triethylamin (23.3 ml, 0.168 mol) in Dichlormethan (685 ml) wurde mit Trimethylacetylchlorid (18.1 ml, 0.147 mol, erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) bei 0°C unter Argon behandelt. Das kalte Bad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde sich überlassen zur Erwärmung auf Raumtemperatur über eine Dauer von 2 h. Das Gemisch wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat (1 l) behandelt. Die wässrige Lösung wurde mit Dichlormethan (2 × 1 l) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft, um das Produkt zu ergeben, welches durch eine Lichtblitz-Chromatographie auf Silicagel (3 l) (Ethylacetat : Hexan 1 : 1 zu Ethylacetat) gereinigt wurde, sodass sich nach der Rekristallisation eine Ausbeute ergab von (Isopropanol 2.5 l), EM-800 (37.6 g, 79%) Schmelzpunkt 167–169°C, $[\alpha]_D^{25}$ + 87.0° (c = 1.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR δ (300 MHz: $CDCl_3$): 1.31 und 1.34 (18H, 2s, t-Bu), 1.42 (2H, m, cyclo-N-$(CH_2)_2$-CH_2-$(CH_2)_2$-) 1.58 (4H, m, cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.47 (4H, t def, cyclo-N-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-), 2.72 (2H, t, J = 6.0 Hz, -N-CH_2-CH_2-O-), 4.03 (2H, t, J = 6.0 Hz, -N-CH_2-CH_2-O-), 5.85 (1H, s, OCH), 6.48 (1H, d, J = 2.3 Hz, CH phenyl), 6.64 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz, CH phenyl), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 6.99 (2H, d, J = 8.4 Hz, CH phenyl), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 7.28 (1 H, d, J = 8.2 Hz, CH phenyl); ^{13}C NMR δ (75 MHz: $CDCl_3$): 177.0, 176.7, 159.0, 152.8, 151.6, 150.1, 136.0, 130.8, 130.7, 130.2, 125.8, 124.3, 122.1, 121.3, 114.5, 113.9, 109.9, 80.1, 77.2, 65.9, 57.9, 55.0, 39.1, 27.1, 26.0, 24.2, 14.7; IR ($CHCl_3$): $^{v}max_{cm-1}$: 2938, 1746, 1608, 1508, 1125; analog berechnet für $C_{39}H_{47}NO_6$: C, 74,85; H, 7.57; N, 2.24; gefunden: C, 74.67; H, 7.58; N, 2.34.

Beispiel 5 (Vergleich)

Synthese von 7-Pivaloyloxy-3-(4'-pivaloyloxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-762).

[0070] Das Verfahren war das gleiche wie bei der Synthese von EM-800, beschrieben im Beispiel 4, mit der Ausnahme, dass eine racemische Version von EM-343 verwendet wurde anstelle der angegebenen, optisch reinen Version von EM-652.

Beispiel 6 (Vergleich)

Synthese von 7-Pivaloyloxy-3-(4'-pivaloyloxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (EM-810).

[0071] Das Verfahren war das gleiche wie bei der Synthese von EM-762, beschrieben in den Beispielen 1 und 5, mit der Ausnahme, dass 1-(2-Chiorethyl)pyrrolidinmonohydrochlorid verwendet wurde anstelle der Verbindung 6.

Beispiel 7

Synthese von (+)-7-Acyloxy-3-(4'-acyloxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran.

[0072] Die Herstellung ist die gleiche wie bei der Synthese von EM-800, beschrieben im Beispiel 4, mit der Ausnahme, dass unterschiedliche Acylhalide (ausgewählt in Abhängigkeit von den gewünschten 7- und 4'-Substituenten in dem Produkt) verwendet wurden anstelle des Trimethylacetylchlorids).

Beispiel 8

Umwandlung von EM-661 zu EM-652.

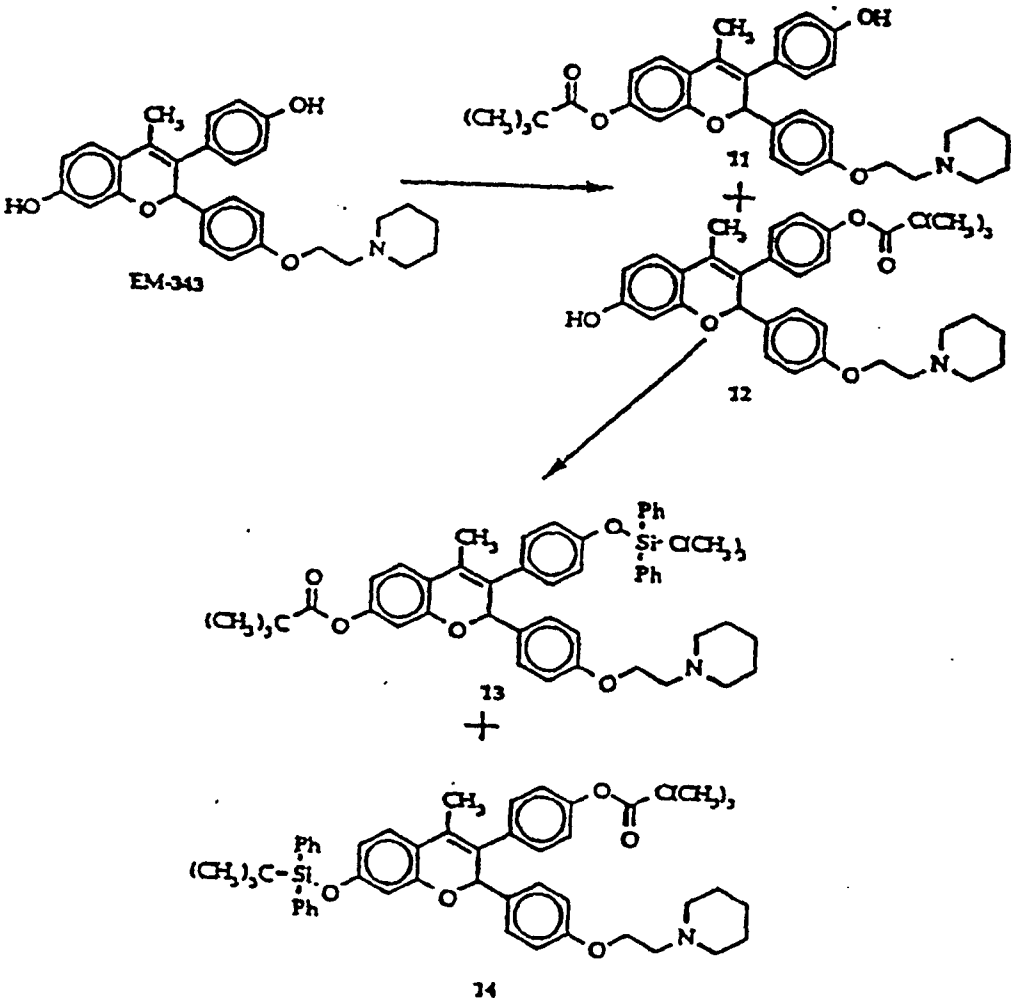
[0073] Ein Beispiel der Umwandlung einer Prodroge in ihre aktive Form, d. h. die Form, die in vivo resultiert, und die danach erhaltene aktive Form können bsp. mit einem Polarimeter auf die eigene optische Rotation (+) getestet werden, welche die wünschenswerte absolute Konfiguration bei dem chiralen Kohlenstoff der Stelle 2 angeben.

[0074] Zu einer Lösung von EM-661 (22.5 mg, 0.034 mmol) in wasserfreiem THF (1.0 ml) wurde bei –78°C unter einer Argonatmosphäre eine 1.5 M Lösung von Methyllithium in Diethylether (0.155 ml, 0.24 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde über 40 Minuten umgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit gesättigter NH_4CL (2 ml) behandelt, wurde sich überlassen zur Erwärmung auf Raumtemperatur und wurde mit Wasser (2 ml) und Ethylacetat (5 ml) behandelt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 5 ml) extrahiert, und die kombinierte organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, gefiltert und auf Trockenheit verdampft. Der Rest wurde auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von Gemischen aus Ethanol und Methylenchlorid (0 : 100 bis 1 : 9) als ein Eluierungsmittel, und es wurde EM-652 (15.5 mg) mit einer Ausbeute von 100% erhalten. Andere Carboxylester-Prodrogen können in einer analogen Art und Weise umgewandelt werden.

Beispiel 9 (Vergleich)

Herstellung von Monopivalaten von EM-343.

[0075] Diese Herstellung ist in den Schemas 6 und 7 beschrieben.



Gemisch von Monopivalaten von EM-343.

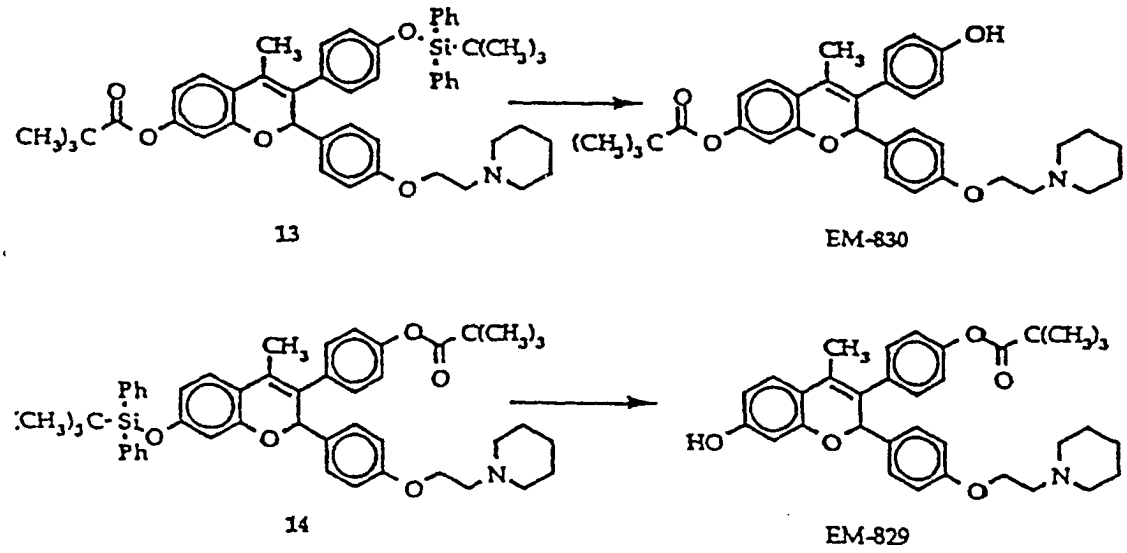
[0076] Eine Suspension von EM-343 (von Schema 1) (7-Hydroxy-3-(4'hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4''-(2'''-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran) (114.4 mg, 0.25 mmol) und Triethylamin (43.6 µl, 0.313 mmol) in Di-

chlormethan (3.0 ml) wurde mit Trimethylacetylchlorid (33.9 µl, 0.275 mmol) erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) bei –78°C unter Argon über 20 Minuten behandelt. Das kalte Bad wurde dann entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde sich überlassen zur Erwärmung auf Raumtemperatur über eine Dauer von 90 Minuten. Das Gemisch wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat (5 ml) und Dichlormethan (10 ml) behandelt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat (5 ml) gewaschen. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung (10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft, um einen Rest zu ergeben, der durch einen Lichtblitz-Chromatographie auf Silicagel (reines Dichlormethan zu 7% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde, wodurch sich 52 mg (34% Ausbeute) des Gemisches der Verbindungen 11 und 12 ergaben.

Silylation des Gemisches der Monopivalate von EM-343.

[0077] Eine Lösung des Gemisches der Verbindungen 11 und 12 (50.2 mg, 0.093 mmol), von Imidazol (7.6 mg, 0.11 mmol) und t-Butyldimethylsilylchlorid (15.4 mg, 0.102 mmol, erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) in wasserfreiem DMF (1.0 ml) wurde bei Raumtemperatur unter Argon umgerührt. Nach 3 h und nach 20 h wurden Imidazol (22.9 mg) und t-Butyldimethylsilylchlorid (46.2 mg) hinzugefügt. Nach 24 h wurde das Gemisch mit destilliertem Wasser (10 ml) und Ethylacetat (10 ml) behandelt. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung (3 × 5 ml) gewaschen, über Magensiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck verdampft, sodass sich ein Rest ergab, der durch eine Lichtblitz-Chromatographie auf Silicagel (reines Dichlormethan zu 3% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde, wodurch sich das Gemisch der Verbindungen 13 und 14 (50 mg, 82% Ausbeute) ergab. Das Gemisch wurde durch präparatives HPLC getrennt unter Verwendung einer C-18 NOVA-PAK Säule 6 µm, 60 A (40 × 100 mm, erhältlich von Waters, Mississauga, Ont. Kanada) und eines UV Detektors bei 214 nm. Das Eluierungsmittel war ein (90 : 10) Gemisch der Lösung A (10 mM Ammoniumacetat in Methanol) und der Lösung B (10 mM 5 Ammoniumacetat in Wasser) bei einer Strömungsrate von 13.0 ml/min. Die erste eluierte Spitze war die Verbindung 14 nach der Verdampfung des Lösungsmittels und die zweite war die Verbindung 13.

Schema 7



EM-829 (diese Herstellung ist vorstehend in dem Schema 7 beschrieben)

[0078] Eine Lösung der Verbindung 14 (8.4 mg) in 10% HCl in THF (1 ml) wurde über 4 h umgerührt, und das Gemisch wurde mit einer 10% Natriumcarbonatlösung (4 ml) und Etylacetat (4 ml) behandelt. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylacetat (4 ml) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung (4 ml) gewaschen, getrocknet über Magnesiumsulfat und unter reduziertem Druck reduziert, sodass sich ein Rest ergab, der durch eine Lichtblitz-Chromatographie auf Silicagel (reines Dichlormethan zu 5% Methanol in Dichlormethan) gereinigt wurde, sodass sich eine Ausbeute von EM-829 ergab. (7-Hydroxy-3-(4'-pivaloyloxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran) (2.7 mg); ^{1}H NMR δ (300 MHz: CD_3OD): 1.32 (9H, s, t-Bu), 1.47 (2H, m, cyclo-N-$(CH_2)_2$-CH_2-$(CH_2)_2$-), 1.61 (4H, m, cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-), 2.05 (3H, s, CH_3), 2.54 (4H, t def, cyclo-N-CH2 $(CH_2)_3$-CH_2-), 2.75 (2H, dd, J = 5.5 und 5.7 Hz, -N-CH_2-CH_2-O), 4.06 (2H, dd, I = 5.5 und 5.7 Hz, -N-CH_2-CH_2-O), 5.82 (1H, s, OCH), 6.13 (1H,

d, J = 2.5 Hz, CH phenyl), 6.36 (1H, dd, J = 2.5 und 8.5 Hz, CH phenyl), 6.78 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 6.98 (2H, d, J = 8.5 Hz, CH phenyl), 7.18 (5H, m, CH phenyl).

EM-830

[0079] In einer ähnlichen Art und Weise wurde EM-830 (7-Pivaloyloxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran) (3 mg) aus der Verbindung 13 hergestellt; ^{1}H NMR δ (300 MHz: CD_3OD): 1.30 (9H, s, t-Bu), 1.47 (2H, m, cyclo-N-$(CH_2)_2$-CH_2-$(CH_2)_2$-), 1.61 (4H, m, cyclo-N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-), 2.08 (3H, d, J = 0.8 Hz, CH_3), 2.54 (4H, m, cyclo-N-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-), 2.75 (2H, t, J = 5.6 Hz, -N-CH_2-CH_2-O), 4.06 (2H, t, J = 5.6 Hz, -N-CH_2-CH_2-O), 5.87 (1H, s, OCH), 6.37 (1H, d, J = 2.1 Hz, CH phenyl), 6.61 (1H, dd, J = 2.5 und 8.5 Hz, CH phenyl), 6.72 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz, CH phenyl), 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz, CH phenyl), 7.32 (1H, d, J = 8.3 Hz, CH phenyl).

Beispiel 10 (Vergleich)

Synthese von 7-Ethyloxycarbonyloxy-3-(4'-ethyloxycarbonyloxy)phenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran) (CS 119).

[0080] Zu einer umgerührten Lösung von EM-343 (250 mg, 0.55 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (130 µl) wurde tropfenweise Ethylchlorformat (120 µl) über eine Dauer von 30 Minuten hinzugefügt, wobei dafür das bekannte Verfahren angewandt wurde (F. Reber und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 28, 1164, 1945). Nach einem Umrühren über 24 h wurden Ethylchlorformat (120 µl) und Pyridin (130 µl) hinzugefügt, um wiederholt die Reaktion zu vervollständigen, und dann wurde das Gemisch mit einer gesättigten $NaHCO_3$ Lösung gewaschen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und bis zur Trockenheit verdampft. Der Rest wurde durch eine Säulen-Silicagelchromatographie gereinigt unter Verwendung eines Gemisches von CH_2Cl_2 : EtOH (9.75 : 0.25) als ein Eluierungsmittel.

Beispiel 11 (Vergleich)

Synthese von 7-Mesyloxy-3-(4'-mesyloxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran (CS 120).

[0081] Das Verfahren war das gleiche wie die Synthese von EM-800, die im Beispiel 4 beschrieben ist, mit der Ausnahme, dass Mesylchlorid anstelle von Trimethylacetylchlorid verwendet wurde sowie racemisches EM-343 anstelle des optisch aktiven EM-652.

Beispiel 12 (Vergleich)

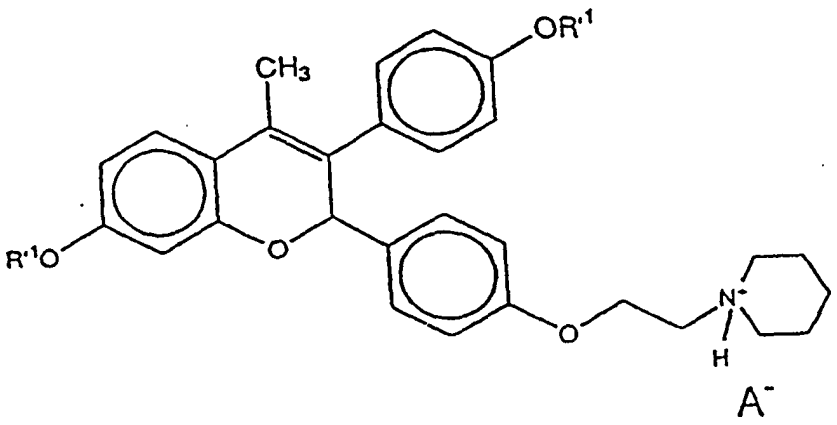
Synthese von 7-Hydroxy-3-(4'-ethoxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran

[0082] Die Synthese dieser Verbindung ist ähnlich zu dem Verfahren, das in dem Beispiel 1 beschrieben wurde, mit der Ausnahme, dass 4-Ethoxyphenyl-essigsaure Säure (erhältlich von der Aldrich Cehmical Company Inc., Milwaukee, Wis.) verwendet wird anstelle der Säure 2.

Beispiel 13

Beispiel der Synthese von Salzen der bevorzugten Antiöstrogen-Verbindungen.

[0083] Die Verbindungen der folgenden Struktur wurden durch das unten beschriebene Verfahren synthetisiert:



[0084] Unter Bezugnahme auf die folgende Übersicht wurde eine Lösung eines freien Amins (1 eq) und einer Säure (1 eq) in dem angegebenen Lösungsmittel über Nacht bei Raumtemperatur umgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde verdampft und rekristallisiert, sodass sich das gewünschte Salz ergab.

Salz	Freies Amin (Menge in mg)	Säure	R'1	Lösungsmittel	Konzentration des Amins	Rekristallisation Lösungsmittel	Ausbeute (%)
EM-769	EM-661 (99.9)	A	b	Aceton CH_2Cl_2 (1:1)	0.050	-	100
EM-767	EM-661 (33.3)	B	b	Aceton CH_2Cl_2 (1:1)	0.050	-	100
EM-778	EM-661 (33.3)	C	b	Aceton CH_2Cl_2 (1:1)	0.050	-	100
EM-792	EM-800 (150)	B	c	Aceton	0.034	Ethyl Acetat	33
EM-793	EM-800 (150)	C	c	Aceton	0.050	Isopropanöl	27
CS-143	EM-652 (150)	C	a	Aceton	0.050	Ethanol	66
EM-796	EM-652 (150)	B	a	Aceton	0.050	-	100

A (1R)-(-)-10-Camphersulfonsäure

B L-Tartarsäure

C (1S)-(+)-10-Camphersulfonsäure

a H

b C_6H_6CO

c t-BuCO

Beispiel 14

Synthese von (+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran-4',7-natriumsulfat.

[0085] Zu einer Lösung von Schwefeltrioxid in Pyridin (hergestellt aus 0.4 ml SO_3 und 20 ml Pyridin und vermischt bei –20°C) wird unter Raumtemperatur sowie unter einer Atmosphäre von Argon eine Lösung von

EM-652 (1.9 mg, 5 mmol) in Pyridin (10 ml) hinzugefügt. Das Gemisch wird über 7 Stunden umgerührt und es werden dann Wasser (0.8 ml) und Methanol (45 ml) hinzugefügt. Durch die Hinzufügung einer Methanollösung von Natriummethylat wird ein pH 10.5 erhalten, und das Gemisch wird dann über weitere 7 Stunden umgerührt, mit einer Lösung von HCl in Methanol neutralisiert, gefiltert und bei 55°C verdampft. Der Rest wird in Pyridin gelöst und mit Ether abgeschieden, um das Natriumsulfat-Derivat von EM-652 zu erhalten.

Beispiel 15

Synthese von (+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran-4',7-disulphamat.

[0086] Natriumhydrid (9 mmol, 60% Dispersion) und Sulfamoylchlorid (1 g, 9 mmol) werden zu einer umgerührten Lösung von EM-652 (1.9 g, 4 mmol) in wasserfreiem DMF bei 0°C hinzugefügt. Die Reaktion wird sich überlassen zur Erwärmung bei Raumtemperatur und wird dann über 24 Stunden umgerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in eine kalte gesättigte Lösung von Natriumbicarbonat eingebracht, und die Verbindung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden getrocknet, gefiltert und zur Trockenheit verdampft. Der Rest wird weiter durch die Silicagel-Lichtblitzchromatographie gereinigt unter Verwendung von Gemischen aus Hexan, Ethylacetat und Methanol als ein Eluierungsmittel.

Beispiel 16

Synthese von (+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran-4',7-di(methylphosphonat) Natriumsalz.

[0087] Zu einer umgerührten Lösung von EM-652 (1.9 g, 4 mmol) in wasserfreiem Pyridin (10 ml) wird Methylphosphondichlorid (1.2 g, 9 mmol) (erhältlich von der Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wis.) in wasserfreiem Pyridin (20 ml) bei 0°C unter Argon tropfenweise hinzugefügt. Das Gemisch wird sich überlassen zur Erwärmung bei Raumtemperatur, und das Umrühren wird über weitere 24 Stunden fortgesetzt. Das Gemisch wird dann auf 0°C gekühlt und wird anschließend Wasser (10 ml) tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird sich überlassen zur Erwärmung auf Raumtemperatur, und das Umrühren wird über weitere 12 Stunden fortgesetzt. Durch die Hinzufügung einer Methanollösung von Natriumhydroxyd wird pH 10.5 erhalten, und das Gemisch wird dann über 7 Stunden umgerührt, neutralisiert mit einer Lösung von HCl in Methanol und verdampft bei 55°C. Der Rest wird in Pyridin gelöst und mit Ether abgeschieden, um das Natriumphosphat-Derivat von EM-652 zu erhalten.

Beispiel 17

Synthese von (+)-7-Hydroxy-3-(4'-hydroxyphenyl)-4-methyl-2-(4"(2"'-piperidinethoxy)phenyl)-2H-benzopyran-4',7-di(methylthiophosphonat) Natriumsalz.

[0088] Zu einer umgerührten Lösung von EM-652 (1.9 g, 4 mmol) in wasserfreiem Pyridin (10 ml) wird Methylthiophosphondichlorid (0.94 ml) (erhältlich von der CN Biochemicals Ltd., High Wycombe, Bucks, U.K.) in wasserfreiem Pyridin (20 ml) bei 0°C unter Argon tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird sich überlassen zur Erwärmung auf Raumtemperatur, und das Umrühren wird über weitere 24 Stunden fortgesetzt. Das Gemisch wird dann auf 0°C gekühlt, und es wird Wasser (10 ml) tropfenweise hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird sich überlassen zur Erwärmung bei Raumtemperatur, und das Umrühren wird über weitere 12 Stunden fortgesetzt. Durch die Hinzufügung einer Methanollösung von Natriumhydroxy wird pH 10.5 erhalten, und das Gemisch wird dann über 7 Stunden umgerührt, neutralisiert mit einer Lösung von HCl in Methanol und bei 55°C verdampft. Der Rest wird in Pyridin gelöst und mit Ether abgeschieden, um das Natriumthiophosphonat-Derivat von EM-652 zu erhalten.

[0089] Weitere Verbindungen innerhalb des Schutzumfangs der Erfindung können durch Verfahren synthetisiert werden, die analog zu denjenigen der Beispiele 1 bis 17 sind, und die Beispiele 1 bis 17 können durch Techniken modifiziert werden, die den Fachleuten auf diesem Sachgebiet bekannt sind, um damit die anderen Verbindungen innerhalb des Schutzumfangs der Erfindung zu erhalten.

[0090] Als Ausführungsbeispiel und nicht zur Beschränkung sind nachfolgend verschiedene pharmazeutische Zusammensetzungen angegeben, die eine bevorzugte aktive Verbindung EM-800 enthalten. Andere Verbindungen der Erfindung oder eine Kombination davon können anstelle des EM-800 (oder zusätzlich dazu) verwendet werden. Die Konzentration und Identität der Bestandteile kann über einen weiten Bereich verändert werden, wie es auf dem vorliegenden Sachgebiet bekannt ist.

Beispiel 18
Zusammensetzung, die für eine Injektion geeignet ist

Bestandteil	Gewicht - % Gewichtsanteil bei der gesamten Zusammensetzung
EM-800	0.4
Ethanol	6.4
NaCl	0.8
Wasser	91.5
Benzylalkohol	0.9

Beispiel 19
Zusammensetzung, die zur Verwendung als aktuelle Lotion geeignet ist

Bestandteil	Gewicht - % Gewichtsanteil bei der gesamten Zusammensetzung
EM-800	1.0
Ethanol	70.0
Propylenglykol	29.0

Beispiel 20
Zusammensetzung, die zur Verwendung als aktuelles Gel geeignet ist

Bestandteil	Gewicht - % Gewichtsanteil bei der gesamten Zusammensetzung
EM-800	1.0
Kucel	1.5
Ethanol	70.0
Propylenglykol	27.5

Beispiel 21
Tablette

Bestandteil	Gewicht - % Gewichtsanteil bei der gesamten Zusammensetzung
EM-800	1.0
Gelatine	5.0
Lactose	67.5
Stärke	26.5

Beispiel 22
Gelatinekapsel

Bestandteil	Gewicht - % Gewichtsanteil bei der gesamten Zusammensetzung
EM-800	2.0
Lactose, wasserhaltig	80.0
Stärke	4.8
Cellulose, mikrokristallin	12.8
Magnesiumstearat	0.4

Beispiel 23
Zusammensetzung, die zur Verwendung als aktuelles Gel geeignet ist

Bestandteil	Gewicht - % Gewichtsanteil bei der gesamten Zusammensetzung
EM-800	1.0
Ethanol	4.0
Polyethylenglykol	4.0
Gelatine	1.0
NaCl	0.9
Benzylalkohol	1.0
Wasser USP	88.1

Wirksamkeit der bevorzugten Inhibitoren

[0091] Die Antiöstrogen-Aktivität von einigen bevorzugten Verbindungen wurde unter Anwendung der ZR-75-1 menschlichen Brustkrebs-Zellenlinie gemessen, die nachfolgend in größerem Detail beschrieben ist.

Aufrechterhaltung von Stammzellenkulturen

[0092] ZR-75-1 Zellen (83. Durchgang) wurden von der American Type Culture Collection (Rockville, MD) erhalten und wurden routinemäßig in Phenol rotfreiem RPMI 1640 gezüchtet, das mit 1 nM Estradiol („E_2"), 2 mM L Glutamin, 1 mM Natriumpyruvat, 15 mM N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure, 100 IU Penicillin/ml, 100 µg Streptomycin/ml und 10% (v/v) Rinderfötus-Serum (Hyclone, Logan, UT) ergänzt wurde unter einer befeuchteten Atmosphäre von 95% Luft und 5% CO_2 bei 37°C. Alle Medien und Mediumergänzungen wurden von Sigma gekauft. Die Zellen wurden wöchentlich durch Behandlung mit einer pankreatischen Lösung subkultiviert, die EDTA (0.2 g/l) enthielt. Die für die hier beschriebenen Experimente verwendeten Zellenkulturen lagen zwischen den Durchgängen 89 und 94.

Messungen der Zellenwucherung

[0093] Die Zellen wurden in ihrer logarithmischen Wachstumsphase gesammelt, kurz zentrifugiert und wiederholt in RPMI 1640 suspendiert. Die Zellen wurden dann 3-fach plattiert in LIMBRO 24-Quell-Plastikkulturplatten (2 cm^2/Quelle). Da die Plattierungsdichte die Wirkung der Hormone auf das ZR-75-1 Zellenwachstum beeinflusst, wurden die Zellen mit einer Dichte von 1×10^4 Zellen/Quelle plattiert. Nach 72 Stunden wurde das Medium durch ein frisches Medium einer identischen Zusammensetzung ersetzt, mit Ausnahme eines Anteils von wachsenden Konzentrationen der Inhibitoren (zum Beispiel EM-343 (als racemisches Gemisch) und

EM-652 in **Fig.** 1; EM-612, EM-658 und EM-661 in **Fig.** 2; und EM-762, EM-800 und EM-776 in **Fig.** 3), wie angegeben entlang der X-Achse. Kontrollkulturen erhielten nur das Ethanol-Vehikel. Die Zellen wurden sich dann überlassen zu einem Wachstum bei 37°C über 10 Tage mit einem Wechsel des Mediums (von einer übereinstimmenden Zusammensetzung) alle 2 Tage. Bei Abwesenheit der Inhibitoren hatten die ZR-75-1 Zellen eine Verdoppelungszeit von etwa 48 Stunden in einem 0.1 nM Estradiol (E_2)-enthaftenden Medium.

[0094] Nach einer Behandlung mit einem E_2 und/oder einem Antiöstrogen wurden die Zellen durch Hinzufügung von 0.5 ml einer Pankreatin-Lösung (Sigma) über 5 bis 10 Minuten bei 37°C gesammelt vor der Hinzufügung von 0.5 ml RPMI 1640, welches ein mit 5% Dextran beschichtetes Kohle-Rinderfötus-Serum enthielt, um die enzymatische Wirkung zu blockieren. Die Zellennummer (0.10 ml Teilmenge) wurde durch Messung des DNA Anteils bestimmt wie vorstehend beschrieben (Simard et al., Endocrinology 126: 3223– 3231, 1990). IC_{50} Werte, welche die Konzentrationen der Antiöstrogene angeben, die für eine Erniedrigung um 50% der Estradiol stimulierten Zellenwachstumsvergrößerung benötigt wird, wurden berechnet und sind hier angegeben. Je wirksamer das Antiöstrogen ist, desto niedriger ist sein IC_{50}. Wie aus der **Fig.** 1 ersichtlich ist, hat das rechtsdrehende Enantiomer von EM-343, nämlich EM-652, auf das Wachstum der menschlichen ZR-75-1 Brustkrebszellen eine bessere Wirksamkeit als das racemische EM-353, wobei der IC_{50} Wert von EM-652 zweifach niedriger ist als für EM-343 (2.4×10^{-10} M im Vergleich zu 1.1×10^{-10} M).

[0095] Wie aus **Fig.** 2 ersichtlich ist, hat das rechtsdrehende Enantiomer EM-661 auch auf das Wachstum der menschlichen ZR-75-1 Brustkrebszellen eine bessere Wirksamkeit als das racemische EM-612. Das linksdrehende Enantiomer EM-658 hat nur eine schwache Wirksamkeit, wobei der Wert von IC_{50} von EM-658 um mehr als das 69-Fache höher liegt. In **Fig.** 3 ist das rechtsdrehende Enantiomer EM-800 ebenfalls aktiver als das racemische EM-762, und das linksdrehende Enantiomer EM-776 hat nur eine schwache Wirksamkeit.

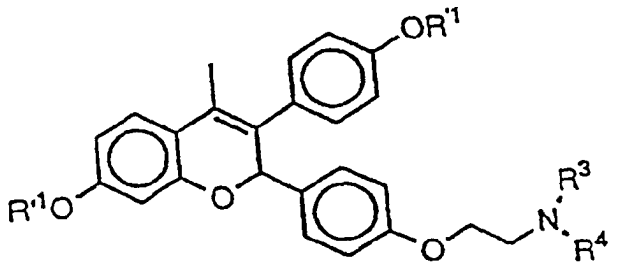
[0096] Die Antiöstrogen-Aktivität von bevorzugten Antiöstrogenen war in vivo gemessen worden durch die Bestimmung der Fähigkeit einer getesteten Verbindung hinsichtlich der Hemmung der Estradiol induzierten Stimulierung des Uterusgewichts bei weiblichen erwachsenen ovariektomisierten Balb/c Mäusen (Körpergewicht: 19 bis 20 g), die 5 Tage nach der Ovariektomie getötet wurden. Bevorzugte Antiöstrogene, gelöst in Ethanol, wurden bei angepassten Gruppen oral verabreicht in einer Lösung von Natriumchlorid (9 g/l), Gelatine (10 g/l), 4% (v/v) Ethanol und 4% Polyethylenglykol (PEG600) bei den angegebenen Konzentrationen. Eine Dosis von 0.2 ml der vorstehenden Zubereitung wurde einmal täglich verabreicht ab dem 3. Tag nach der Ovariektomie und bis zu dem 11. Tag. Estrone wurde mit einer Dosis von 0.06 µg in 0.2 ml zweimal täglich eingespritzt, beginnend mit dem 6. Tag nach der Ovariektomie bei insgesamt 12 Injektionen. Nach der Tötung wurden die Uteri rasch entfernt, von Fett und Verbindungsgewebe befreit und gewogen.

[0097] Wie gezeigt in **Fig.** 4 ist die Antiöstrogen-Aktivität von EM-343 (wenn es sich in der racemischen Form befindet), seines rechtsdrehenden Enantiomers EM-652 und seines linksdrehenden Enantiomers EM-651 mit dem mittleren ±SEM bei Gruppen von 9 bis 10 Mäusen angegeben. EM-652 war mit einer zweifachen Vergrößerung hinsichtlich der Reduzierung des Estradiol induzierten Uterusgewicht-Zuwachses wirksamer als das racemische EM-343, während das linksdrehende Enantiomer EM-651 nur eine schwache Aktivität hatte.

[0098] Wie gezeigt in **Fig.** 5 ist die Antiöstrogen-Aktivität von racemischen EM-762, seinem rechtsdrehenden Enantiomer EM-800 und seinem linksdrehenden Enantiomer EM-776 mit den mittleren ±SEM bei Gruppen von 9 bis 10 Mäusen angegeben. EM-800 war hinsichtlich der Verringerung des Estradiol induzierten Uterusgewicht-Zuwachses wirksamer als das racemische EM-762. Das linksdrehende Enantiomer EM-776 hatte nur eine schwache Aktivität.

[0099] In den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 sind weitere Daten zur Wirksamkeit angegeben. Die prozentuale Hemmung ist für verschiedene Verbindungen angegeben, die unter Verwendung der vorstehenden Techniken getestet wurden.

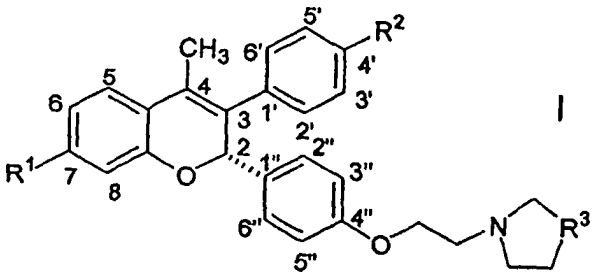
Tabelle 1



Name der Verbindungen	R'1	R_3R_4	$[\alpha]_D$ (Temperatur, Konzentration, % Lösungsmittel)	% der Hemmung auf Mäuseuteri (7.5 nmol, per os, i.d.)
EM-612	C_6H_5CO	$-(CH_2)_5-$	dl	62.0±6.3
EM-611	o-MeOΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	71.8±8.2
EM-617	o-ClΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	63.5±5.2
EM-618	p-ClΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	74.9±6.1
EM-622	o-AcOΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	66.6±6.6
EM-626	p-MeOΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	65.5±4.3
EM-628	m-MeOΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	81.3±7.9
EM-753	R-Camphersulfonat	$-(CH_2)_5-$	dl	6.5±0.3
EM-757	p.NO_2ΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	60.8±2.2
EM-758	p-CNΦCO	$-(CH_2)_5-$	dl	65.5±4.9
EM-762	t-BuCO	$-(CH_2)_5-$	dl	63.5±3.7
EM-773	CH_3CO	$-(CH_2)_5-$	dl	n/a

Patentansprüche

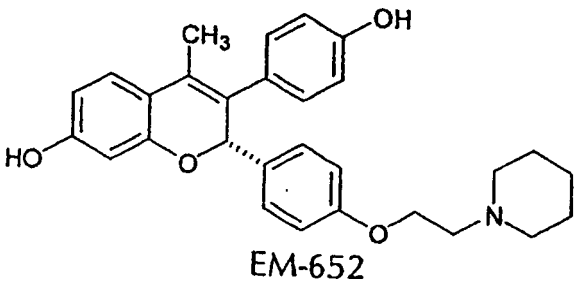
1. Optisch aktive Verbindung oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei die Verbindung die Molekularstruktur I hat:



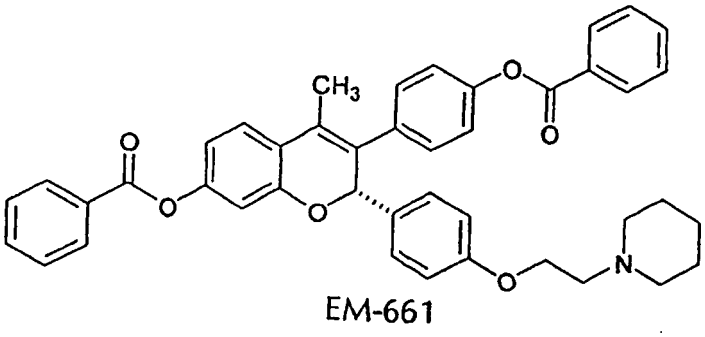
I

worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl und einem Anteil, welcher in vivo zu Hydroxyl umformbar ist;
worin R^3 = $-CH_2CH_2-$; und
worin die Verbindung bei einem Reinheitsgrad vorliegt, die ausreichend frei ist von ihrem 2R-Stereoisomer, so dass Molekularstruktur I überwiegt.

2. Optisch aktive Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



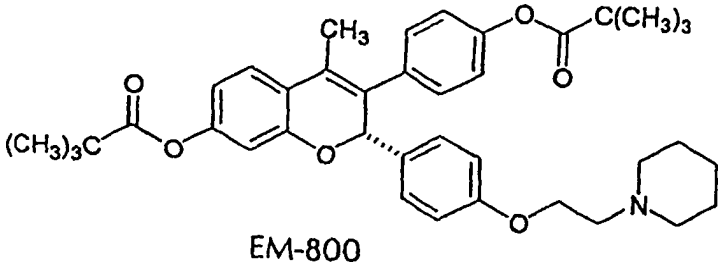
EM-652



EM-661

und einem pharmazeutisch verträglichen Salz von jeder der Vorstehenden.

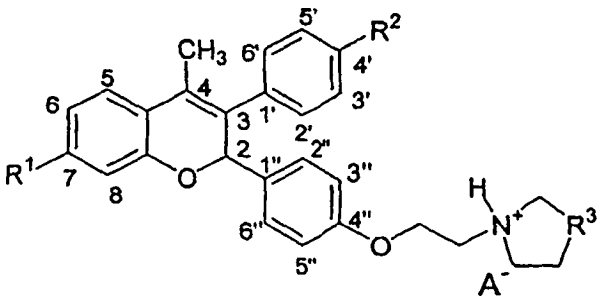
3. Optisch aktive Verbindung nach Anspruch 1 mit folgender Molekularstruktur:



EM-800

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

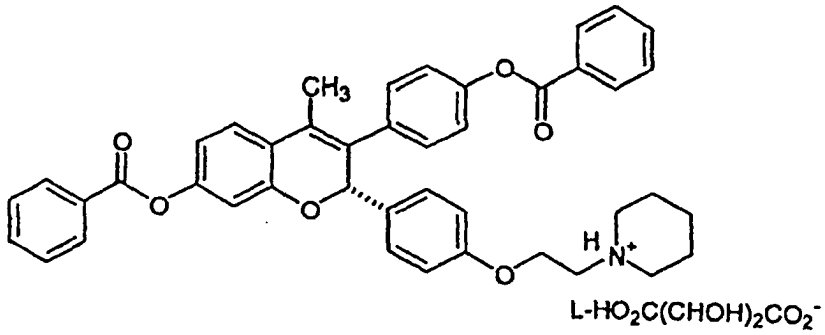
4. Optisch aktive Verbindung oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei die Verbindung die Molekularstruktur hat:



worin A ein Anion einer pharmazeutisch verträglichen Säure ist;
worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl und einem Anteil, welcher in vivo zu Hydroxyl umformbar ist;

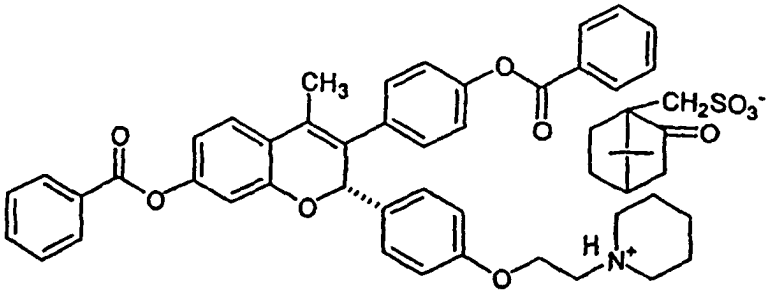
worin R^3 = $-CH_2-$ oder CH_2CH_2-, und
worin die Verbindung oder das Salz mehr als 50% (bezogen auf Gewicht im Vergleich zu allen Stereoisomeren) der Stereoisomere einschließt, die eine absolute 2S Konfiguration haben.

5. Optisch aktive Verbindung nach Anspruch 4, worin die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:



EM 767

und

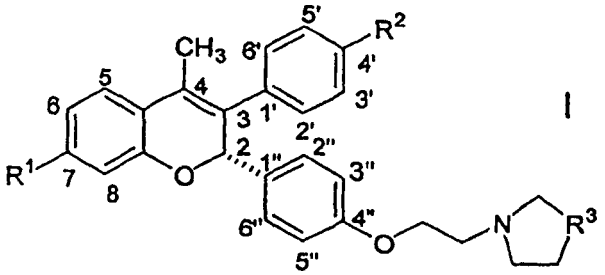


EM 769

6. Die Verwendung einer Verbindung oder eines Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 5 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer Östrogen-sensitiven Krankheit.

7. Die Verwendung nach Anspruch 6, worin die Östrogen-sensitive Krankheit Brustkrebs oder Endometriumkrebs ist.

8. Optisch aktive Verbindung oder pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei die Verbindung die Molekularstruktur I hat:



I

worin R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl und einem Anteil, der in vivo zu Hydroxyl umformbar ist;
worin R^3 = $-CH_2-$, und

worin die Verbindung bei einem Reinheitsgrad vorliegt, der ausreichend frei ist von ihrem 2R-Stereoisomer, so dass die Molekularstruktur I überwiegt.

9. Arzneimittel, welches ein pharmazeutisch verträgliches Verdünnungs- oder Trägermittel und eine therapeutisch effektive Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 8 enthält.

10. Arzneimittel, welches ein pharmazeutisch verträgliches Verdünnungs- oder Trägermittel und eine therapeutisch effektive Menge der Verbindung nach Anspruch 2 enthält.

11. Arzneimittel, welches ein pharmazeutisch verträgliches Verdünnungs- oder Trägermittel und eine therapeutisch effektive Menge der Verbindung nach Anspruch 3 enthält.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

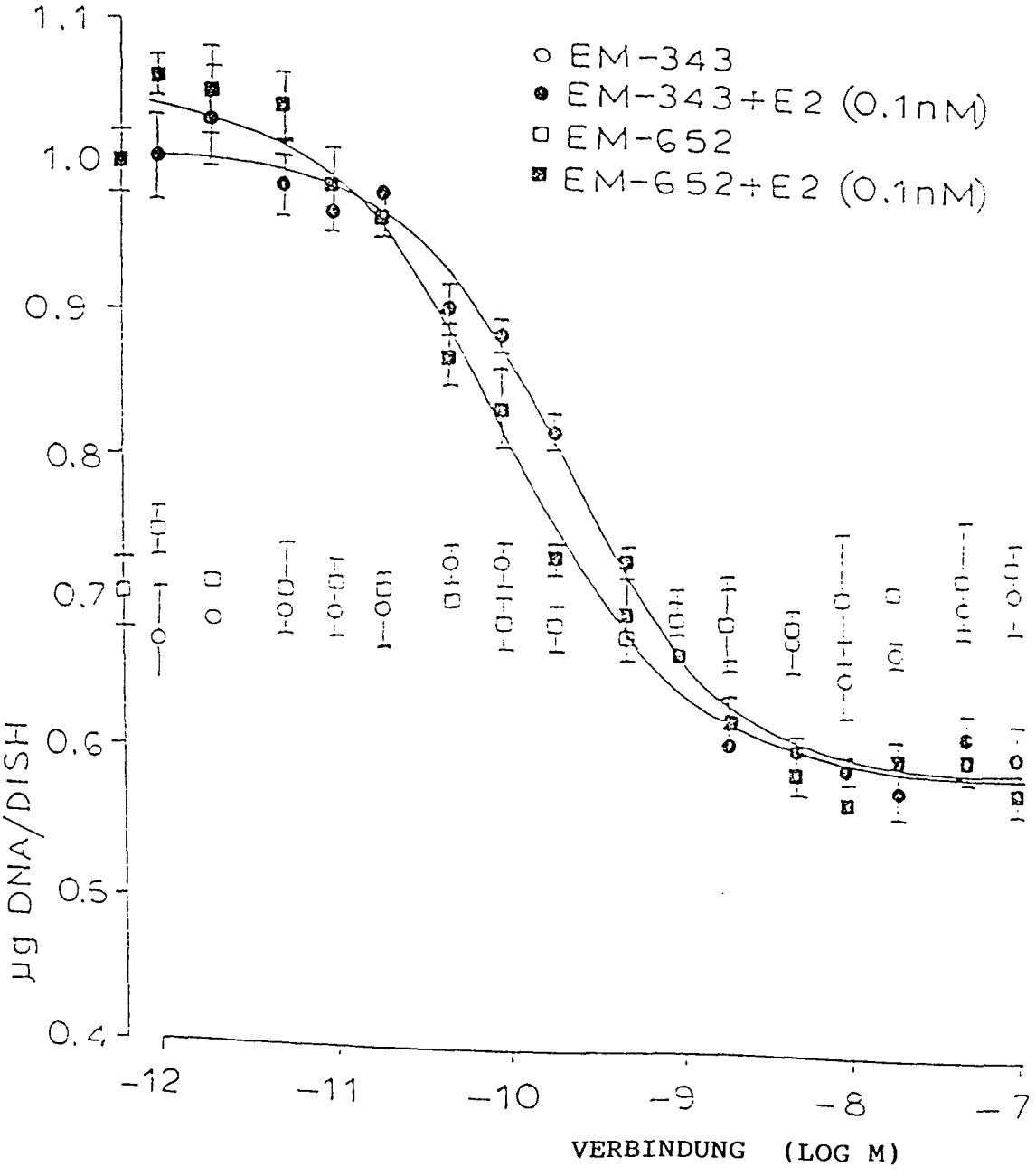


FIG.2

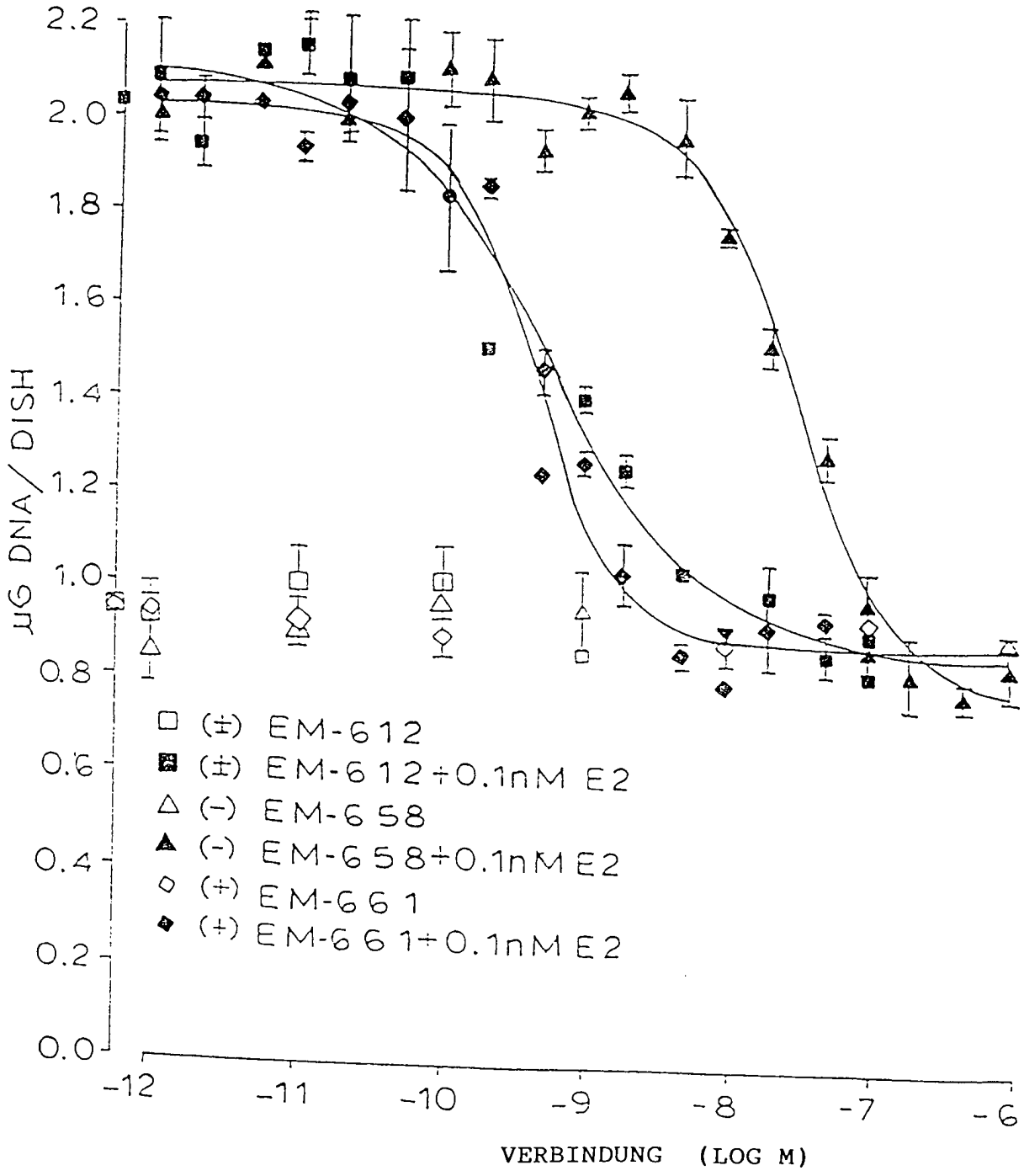

2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
µG DNA/DISH
(±) EM-612
(±) EM-612+0.1nM E2
(-) EM-658
(-) EM-658+0.1nM E2
(+) EM-661
(+) EM-661+0.1nM E2
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
VERBINDUNG (LOG M)

FIG. 3

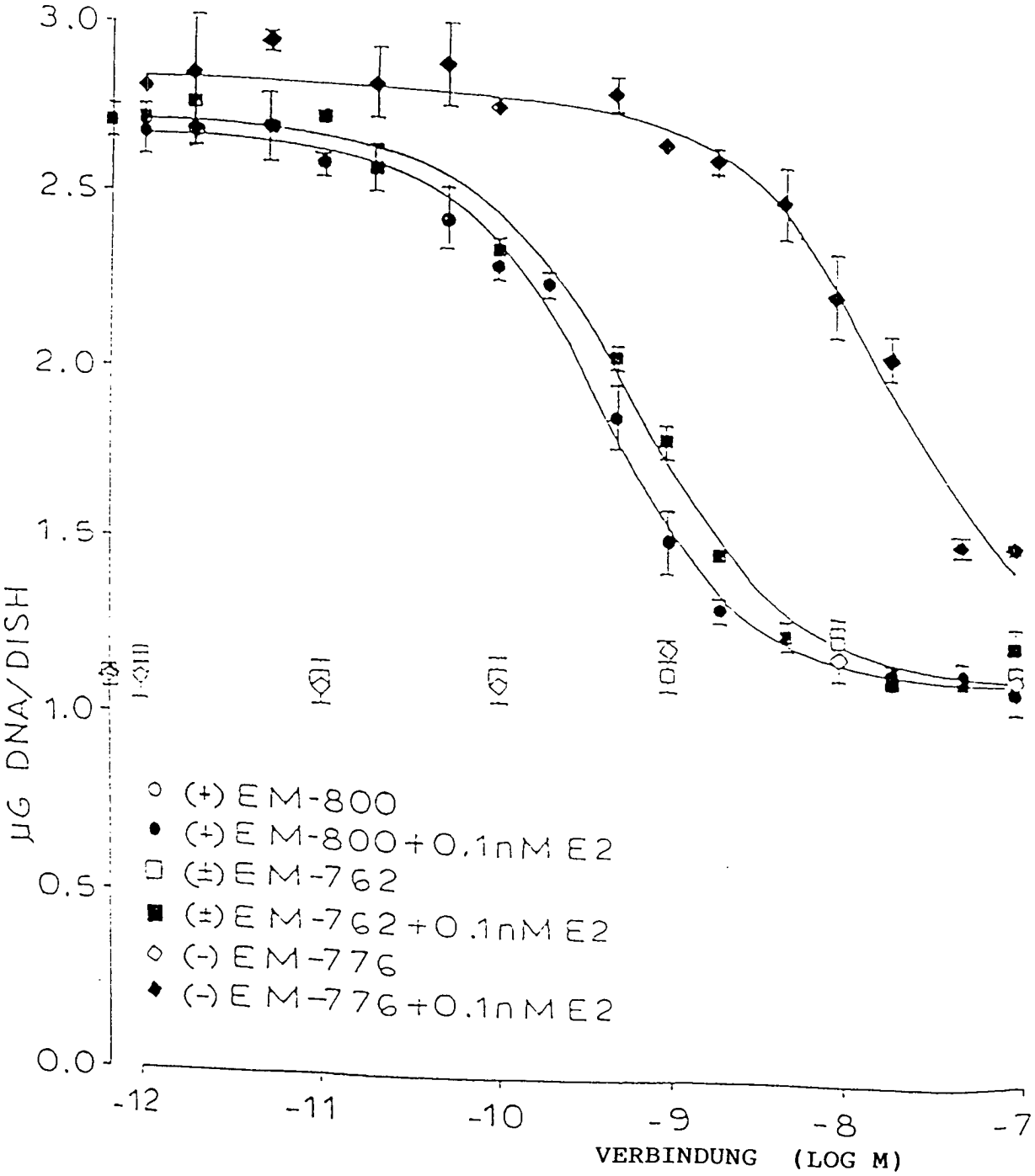
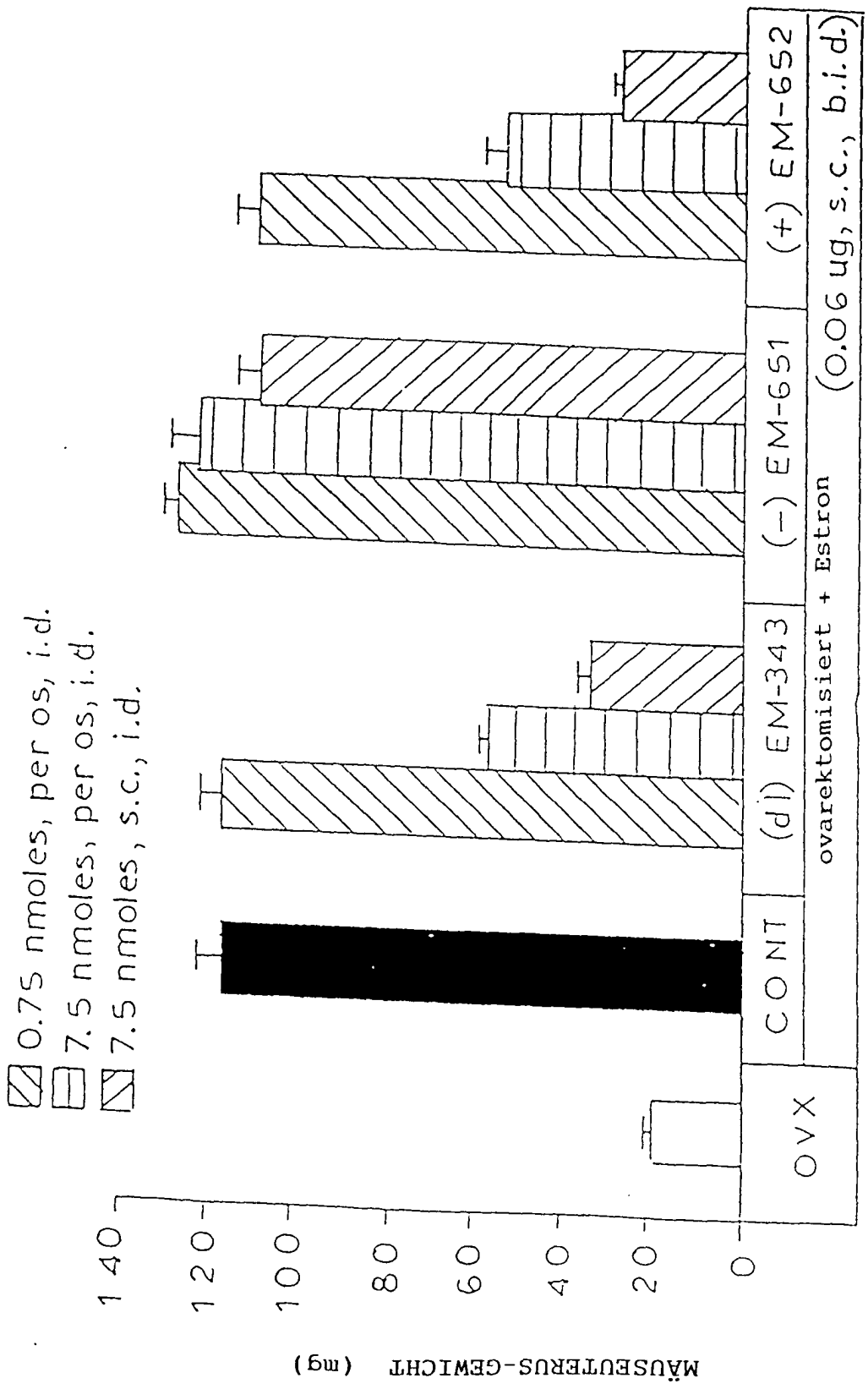

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
µG DNA/DISH
(+) EM-800
(+) EM-800+0.1nM E2
(±) EM-762
(±) EM-762+0.1nM E2
(-) EM-776
(-) EM-776+0.1nM E2
-12
-11
-10
-9
-8
-7
VERBINDUNG (LOG M)

FIG. 4


0.75 nmoles, per os, i.d.
7.5 nmoles, per os, i.d.
7.5 nmoles, s.c., i.d.
MÄUSEUTERUS-GEWICHT (mg)
140
120
100
80
60
40
20
0
OVX
CONT
(d1) EM-343
(-) EM-651
(+) EM-652
ovarektomisiert + Estron (0.06 ug, s.c., b.i.d.)