



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **96-00021**

(22) Data de depozit: **08.01.1996**

(30) Prioritate: **09.01.1995 US 08/369,954;**

(41) Data publicării cererii:
30.09.1996 BOPI nr. **9/1996**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.12.2000 BOPI nr. **12/2000**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4133814; EP-A 0605193; 0617030

(71) Solicitant: **PFIZER INC., NEW YORK, US;**

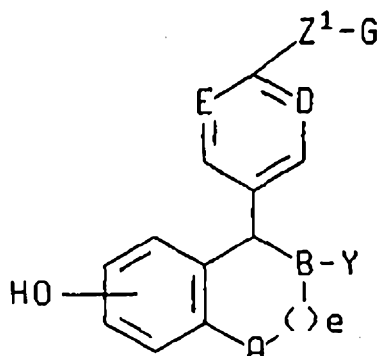
(73) Titular: **PFIZER INC., NEW YORK, US;**

(72) Inventatori: **CAMERON KIMBERLY O., EAST LYME, US; DASILVA JARDINE PAUL A.,
PROVIDENCE, US; ROSATI ROBERT L., STONINGTON, US;**

(74) Mandatar: **CABINET ENPORA S.R.L., BUCUREȘTI**

(54) **DERIVAȚI DE TETRAHIDRONAFTALEN-2-OL ȘI COMPOZIȚIE
FARMACEUTICĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la compuși
cu formula generală:



în care A este CH₂, B, D și E sunt CH, Y este
aril sau heterocicli, folosiți în compoziții
farmaceutice ca agonști/antagonști de
estrogeni, pentru tratarea sau prevenirea
osteoporozei, bolilor cardiovasculare,
hipercolesterolemiei, bolilor prostatice sau
obezității.

Revendicări: 7

RO 116275 B



Prezenta invenție se referă la derivați de tetrahidronaftalen-2-ol cu proprietăți de agonisti și antagonisti de estrogeni precum și la compoziție farmaceutică care îi conține.

Importanța estrogenilor de origine naturală și a compozițiilor sintetice care demonstrează o activitate "estrogenică" constă în utilizările lor medicale și terapeutice. Aplicările terapeutice tradiționale ale estrogenilor singuri sau în combinație cu alte ingrediente active includ: contracepția orală, atenuarea simptomelor menopauzei, prevenirea avortului iminent sau uzual, reducerea dismenoreei, reducerea sângerării uterine disfuncționale, ajutorul dezvoltării ovariene, tratamentul acneei, diminuarea creșterii excesive a părului corporal la femei (hirsutism), prevenirea bolilor cardiovasculare, tratamentul osteoporozei, tratamentul carcinomului de prostată și suprimarea lactației după naștere [Goodman și Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (ed. a 7-a), Macmillan Publishing Co., 1985, pp. 1421-1423]. În consecință, există un interes crescut pentru găsirea unor noi compoziții sintetizate și a noi utilizări pentru compuși deja cunoscuți care sunt estrogenici, adică sunt capabili să mimeze acțiunea estrogenului în țesutul care răspunde la estrogen.

Din punctul de vedere al farmacologilor, interesați în dezvoltarea a noi medicamente utile pentru tratamentul bolilor umane și a condițiilor patologice specifice, este deosebit de important să se descopere compuși cu o funcțiune de tip estrogen, demonstrabilă, dar care să fie lipsiți de efecte secundare proliferative. Exemplificând acest ultim lucru, osteoporoza, o boală în care osul devine din ce în ce mai fragil, este mult ameliorată prin utilizarea estrogenilor pe deplin activi; totuși, din cauza riscului recunoscut al cancerului uterin la pacienții tratați cronic cu estrogeni activi, nu este avizabil clinic ca osteoporoza la femeile sănătoase să fie tratată cu estrogeni foarte activi, pe perioade prelungite. În consecință, agonistii de estrogen sunt de interes și concentrare primară.

Osteoporoza este o boală sistemică a scheletului, caracterizată prin masă scăzută a osului și deteriorare a țesutului osos, cu o creștere consecutivă a fragilității osului și a susceptibilității la fracturi. În SUA, afecțiunea afectează mai mult de 25 milioane de persoane și provoacă mai mult de 1,3 milioane fracturi în fiecare an, incluzând anual 500000 fracturi de coloană, 250000 de șold și 240000 de încheietură a mâinii. Cele mai grave sunt fracturile de șold, cu 5 - 20% pacienți care mor într-un an și 50% supraviețuitori care sunt handicapați.

Persoanele în vârstă prezintă cel mai mare risc de osteoporoză și, prin urmare, problema este că sunt predispuși ca aceasta să se accentueze odată cu îmbătrânirea populației. În toată lumea se prevede o creștere a incidenței fracturii de trei ori de-a lungul următorilor 60 ani și un studiu estimează că vor fi 4,5 milioane de fracturi de șold în toată lumea în 2050.

Femeile prezintă un risc mai mare de osteoporoză decât bărbații. Femeile suferă o acută accelerare a pierderii osoase în timpul celor 5 ani următori menopauzei. Alți factori ca re măresc riscul includ fumatul, abuzul de alcool, un stil de viață sedentar și alimentație săracă în calciu.

Estrogenul este agentul indicat în prevenirea osteoporozei sau a pierderii osoase post menopauză la femei; este singurul tratament care reduce fără echivoc fracturile. Totuși, estrogenul stimulează uterul și este asociat cu un risc crescut de cancer endometrial.

Deși se consideră că riscul cancerului endometrial este redus prin utilizarea unui progestogen asociat, există încă o problemă privitoare la posibila creștere a riscului de cancer de sân la utilizarea de estrogen.

Conform **EP, A1, 0605193** estrogenul, în special, atunci când este administrat oral, scade nivelurile plasmatice de LDT și le mărește pe cele ale lipoproteinelor de densitate mare (HDL) benefice. Terapia estrogenă pe termen lung, totuși, a fost implicată într-o diversitate de boli, incluzând un risc crescut de cancer uterin și posibil de cancer de sân, determinând multe femei să evite acest tratament. Regimurile terapeutice sugerate recent, care urmăresc să micșoreze riscul de cancer, cum ar fi, administrarea unor combinații de progesteron și estrogen, provoacă totuși pacientului sângerări inacceptabile. Mai mult, combinând progesteronul cu estrogen, se pare că slăbește colesterolul din ser, scăzând efectele estrogenului. Efectele semnificative nedorite asociate terapiei cu estrogen susțin necesitatea unor terapii alternative pentru hipercolesterolemie care să aibă efectul dorit asupra LDT seric, dar să nu aibă efecte nedorite.

Există nevoia existenței unui agonist îmbunătățit de estrogen care să exercite efecte selective pe țesuturi diferite din corp. Tamoxifen 1-(4-β-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-difenilbut-1-enă, este un antiestrogen care are un efect paliativ asupra cancerului de sân, dar este raportat ca având activitate estrogenică la uter. Tamoxifenul în doză de 200 și 400 mg/kg/zi reduce greutatea organelor sexuale secundare și a testiculelor la șobolanii masculi (Gill-Sharma ș.a., J. Reproduction and Fertility, (1993), 99, 395).

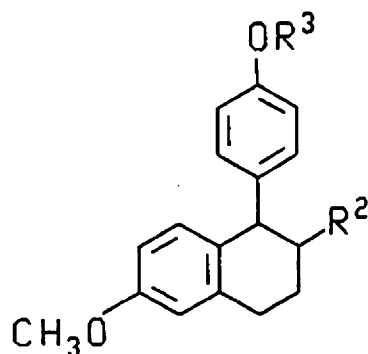
Recent, s-a raportat (Osteoporosis Conference Scrip. nr. 1812/13.04.16/20, 1993, p. 29) că raloxifenul (6-hidroxi-2-(4-hidroxfenil)-3-[4-(2-piperidinoetoxi)-benzoil]benzo[b]tiofen) mimează acțiunea favorabilă a estrogenului asupra osului și lipidelor dar, spre deosebire de estrogen, are efect stimulator uterin minim (Jordan V.C. ș.a., Breast Cancer Res. Trat. 10(1), 1987, pp. 31-36).

Neubauer ș.a., The Prostate, 23:245 (1995) arată că tratamentul cu raloxifen la șobolanii masculi produce o regresie a prostatei ventrale.

Raloxifenul și compușii înrudiți sunt descriși ca materiale antiestrogenice și antiandrogenice care sunt eficiente în tratamentul anumitor cancere mamare și de prostată (**US 4418068** și Charles D. Jones ș.a., J. Med. Chem., 1984, 27, 1057-1066).

Sunt cunoscuți, de asemenea, derivați de 2-fenil-3-aroilbenzotiofen și 2-fenil-3-aroilbenzotiofen-1-oxizi care sunt utili ca agenți antifertilitate și ca supresanți ai dezvoltării tumorilor mamare (**US 4133814**).

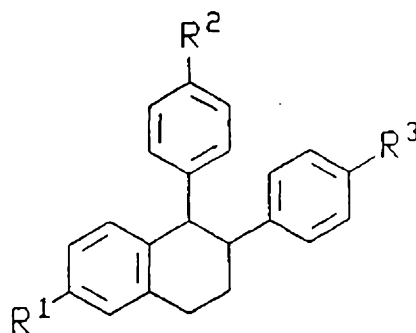
Lednicer ș.a., J. Med. Chem., 12881 (1969) descriu antagoniști estrogenici cu structura chimică corespunzătoare formulei:



în care: R^2 este fenil sau ciclopentil și R^3 este hidrogen, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ 

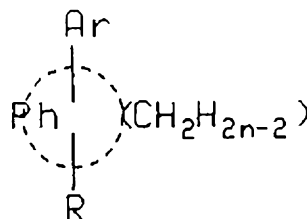
sau $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$.

Bencze ș.a., J. Med. Chem., 10, 138 (1967) au preparat o serie de derivați de tetrahidronaftalină destinați pentru a realiza separarea activităților estrogenică, anti-fertilitate și hipocolesterolemice. Aceste structuri au formula generală:



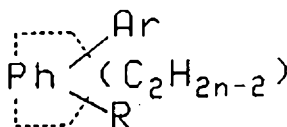
în care: R^1 este H sau OCH_3 , R^2 este H, OH, OCH_3 , $\text{OPO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, OCH_2COOH sau $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$.

Sunt cunoscuți compuși care au proprietăți estrogenice și antifungice, cu formula:



în care: Ph este un radical 1,2-fenilen, Ar este o grupare aril carbociclică monociclică, substituită cu alchiloxi inferior, amino terțiar, în care gruparea amino terțiară este separată de oxigen de cel puțin 2 atomi de carbon, R este hidrogen, un radical alifatic, un radical arilcarbociclic, un radical arilalifatic carbociclic, un radical aril heterociclic sau un radical arilalifatic heterociclic având de la 3 la 5 atomi de carbon și purtând grupele Ar și R, săruri, N-oxizi, săruri de N-oxizi sau compuși cuaternari de amoniu a acestora precum și procedeu pentru prepararea unor astfel de compuși (**US 3234090**).

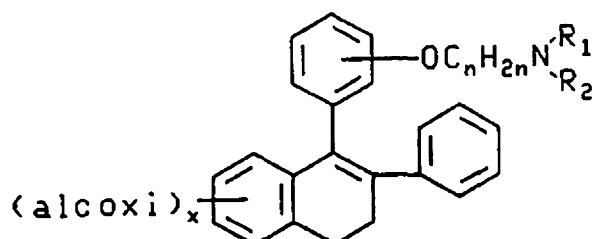
Brevetul **US 3277106** se referă la eteri bazici, cu efecte estrogenice, hipocolesterolemice și antifertilitate și care prezintă formula:



în care: Ph este un radical 1,2-fenilen, Ar este un radical aril monociclic substituit cu cel puțin o grupare aminoalchiloxi inferior în care atomul de azot este separat de

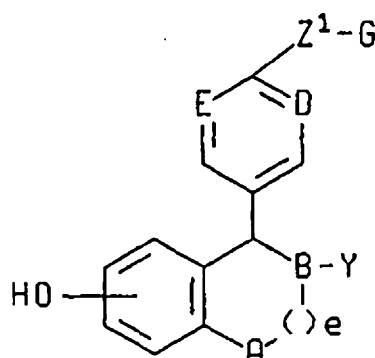
atomul de oxigen prin, cel puțin doi atomi de carbon, R este un radical aril și porțiunea $-(C_nH_{2n-2})-$ reprezintă un alchilen inferior, formând cu Ph un ciclu de 6 sau 7 membri, doi dintre atomii de carbon din acest ciclu purtând grupările Ar și R, săruri, N-oxizi, săruri de N-oxizi și compuși cuaternari de amoniu ai acestora.

Lednicer ș.a., J.Med.Chem., 10, 78 [1967] și brevetul **US 3274213** se referă la compuși cu formula generală:



în care: R_1 și R_2 sunt aleși dintre alchil inferior și alchil inferior legați împreună pentru a forma un radical heterociclic saturat cu 5 la 7 membri în ciclu.

Invenția largeste gama derivaților cu proprietăți de agonisti și antagonisti de estrogen, cu derivați de tetrahidronaftalen-2-ol, care prezintă formula generală:



în care: A este CH_2 , B, D și E sunt CH și

Y este [a] fenil substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ;

(b) naftil substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ;

(c) cicloalchil C_3-C_8 , substituit, eventual, cu 1...2 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (d) cicloalchenil C_3-C_8 , substituit, eventual, cu 1...2 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (e) un heterociclu de 5 atomi conținând până la 2 hetero-

atomi aleși din grupul constând din: $-O-$, $-NR^2-$ și $-S(O)_n-$, substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (f) un heterociclu de 6 atomi conținând până la 2 heteroatomi aleși din grupul constând din: $-O-$, $-NR^2-$ și $-S(O)_n-$, substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; sau (g)

un sistem biciclic constând dintr-un heterociclu cu 5 sau 6 atomi condensat cu un ciclu fenilic, respectivul heterociclu conținând până la 2 heteroatomi aleși din grupul constând din: $-O-$, $-NR^2-$, NR^2- și $-S(O)_n-$, substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ;

185 Z^1 este:

(a) $-(CH_2)_p W(CH_2)_q -$;

(b) $-O(CH_2)_p CR^5 R^6 -$;

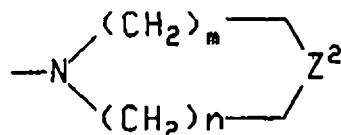
(c) $-O(CH_2)_p W(CH_2)_q -$;

(d) $-OCHR^2 CHR^3 -$ sau

190 (e) $-SCHR^2 CHR^3 -$;

G este (a) $-NR^7 R^8$;

(b)



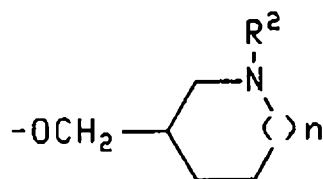
195

în care: n este 0, 1 sau 2, m este 1, 2 sau 3, Z^2 este $-NH-$, $-O-$, $-S-$ sau $-CH_2-$; condensat, eventual, la atomii de carbon adiacenți cu unul sau două cicluri fenilice și substituit, eventual, în mod independent la atomul de carbon cu unul până la trei substituenți și, eventual, în mod independent la azot cu un substituent adecvat din punct de vedere chimic ales dintre R^4 sau

200

(c) o amină biciclică conținând 5 până la 12 atomi de carbon, fie cu punte, fie fuzionați și substituită opțional cu 1-3 substituenți aleși în mod independent dintre R^4 , Z^1 și G în combinație pot fi:

205



210

W este:

(a) $-CH_2-$;

(b) $-CH=CH-$;

(c) $-O-$;

215 (d) $-NR^2 -$;

(e) $-S(O)_n -$;

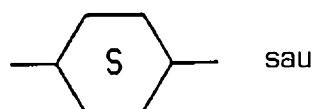
(f) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$

220 (g) $-CR^2(OH)-$;

(h) $-CONR^2 -$;

(i) $-NR^2 CO-$;

(j)



225 (k) $-C \equiv C -$;

R este hidrogen sau alchil $C_1 - C_6$; R^2 și R^3 sunt în mod independent

(a) hidrogen;

(b) alchil $C_1 - C_4$

R^4 este:

230 (a) hidrogen; (b) halogen; (c) alchil $C_1 - C_6$; (d) alcoxi $C_1 - C_4$; (e) aciloxi $C_1 - C_4$;

(f) alchil(C₁ - C₄)tio; (g) alchil(C₁ - C₄)sulfinil; (h) alchil(C₁ - C₄)sulfonil; (i) hidroxi alchil C₁ - C₄; (j) arilalchil C₁ - C₄; (k) -CO₂H; (l) -CN; (m) -CONHOR; (n) -SO₂NHR; (o) -NH₂; (p) alchil(C₁ - C₄)amino; (q) dialchil(C₁ - C₄)amino; (r) -NHSO₂R; (s) -NO₂; (t) -aril sau (u) -OH;

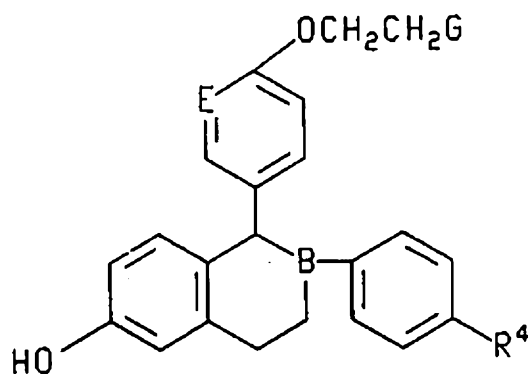
R⁵ și R⁶ sunt în mod independent alchil C₁ - C₈ sau formează împreună un carbociclu C₃ - C₁₀;

R⁷ și R⁸ sunt în mod independent: (a) fenil; (b) un carbociclu C₃ - C₁₀ saturat sau nesaturat; (c) un heterociclu C₃ - C₁₀ conținând până la 2 heteroatomi aleși dintre -O-, -N- și -S-; (d) H; (e) alchil C₁ - C₆ sau (f) formează un ciclu de 3 la 8 atomi conținând azot cu R⁵ sau R⁶; R⁷ și R⁸ în formă lineară sau ciclică pot fi substituiți, eventual, cu până la 3 substituenți aleși în mod independent dintre alchil C₁ - C₆, halogen, alcoxi, hidroxi și carboxi; un ciclu format din R⁷ și R⁸ poate fi condensat, eventual, la un ciclu fenilic; e este 0, 1 sau 2; m este 1, 2 sau 3; n este 0, 1 sau 2; p este 0, 1, 2 sau 3; q este 0, 1, 2 sau 3; precum și izomerii optici sau geometrice ai acestora; și săruri de adădire de acid, N-oxizi, esterii și săruri cuaternare de amoniu ale acestora, netoxici din punct de vedere farmacologic.

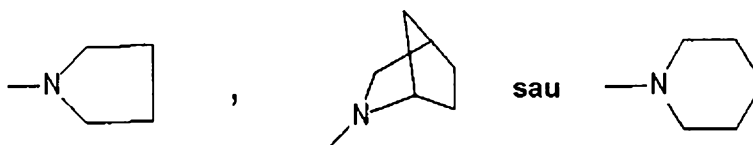
Invenția constă și într-o compoziție farmaceutică care cuprinde un derivat cu formula generală I, definit mai sus, într-o cantitate eficientă terapeutică, în asociere cu un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

Invenția prezintă avantaje, prin aceea că, prevede compuși noi cu proprietăți farmacologice superioare care se administrează ca agonști/antagonști de estrogeni, pentru tratarea sau prevenirea osteoporozei, bolilor cardiovasculare, hipercolesterolemiei, bolilor prostatice sau obezității.

Compușii preferați, conform invenției, prezintă formula generală:



în care: G este



R⁴ este H, OH, F sau Cl și B și E sunt aleși în mod independent dintre CH și N.

Compușii preferați, în mod special, sunt:

cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;
trans-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[6-(2-pirolidin-1-il-etoxi)piridin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;
 cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;
 cis-6-(4'-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

În compuși cu formula I, termenii cicloalchil C_1 - C_3 și fluoroalchil C_1 - C_3 includ metil, etil, propil și izopropil, substituiți cu atomi de clor sau fluor, de la un atom până la substituție integrală. Termenul cicloalchil C_5 - C_7 include ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil.

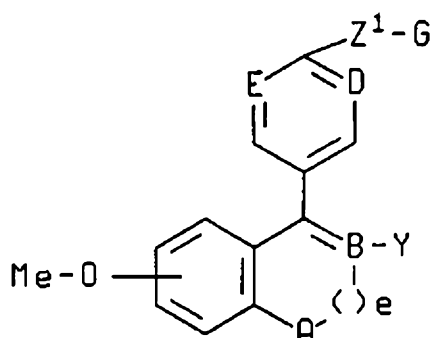
Halo înseamnă clor, brom, iod și fluor. Ar (aril) include fenil și naftil substituiți, eventual, cu 1 la 3 substituenți aleși dintre R^4 , în mod independent.

Agoniștii de estrogeni sunt definiți aici drept compuși chimici capabili să se lege la situsul receptor de estrogeni în țesutul mamifer și mimează acțiunile estrogenului în unul sau mai multe țesuturi. Grupările funcționale pot necesita grupări protectoare în timpul procedurii de sinteză.

Anumiți compuși, conform invenției, vor conține atomi care pot fi într-o configurație particulară optică sau geometrică. Toți acești izomeri sunt incluși în prezenta invenție; sunt preferați izomerii exemplari levorotatori în configurația cis, precum și esterii și sărurile acestora.

Compușii, conform invenției, sunt preparați prin reacțiile ilustrate în schemele de mai jos.

Anumiți compuși, cu formula generală I, sunt preparați în mod convenabil dintr-un intermediar nesaturat:



prin hidrogenare cu un catalizator de metal nobil, într-un solvent de reacție. Presiunea și temperatura nu sunt critice și hidrogenarea este realizată în mod normal în câteva ore, la temperatura camerei, la presiune de hidrogen de 20 - 80 psi (1,4 - 5,6 kgf/cm³).

Produsul hidrogenat este izolat, purificat dacă se dorește și gruparea eterică este scindată cu un catalizator acid, într-un solvent de reacție inert, la o temperatură, între 0 și 100°C, în funcție de catalizatorul acid utilizat. Acidul bromhidric la temperaturi ridicate, tribromura de bor și clorura de aluminiu, la 0°C până la temperatura ambiantă au fost găsiți eficienți pentru această reacție.

Produsul, cu formula generală I, este izolat și purificat prin metode cunoscute.

Intermediarii, cu formula II, în care A este CH_2 și B, D și Z sunt CH, sunt descriși în brevetul **US 3274213**; J. Med. Chem. 10, 78 (1967); J. Med. Chem. 10, 138 (1967) și J. Med. Chem. 12, 881 (1969). Ei pot fi preparați, de asemenea, prin procedeele descrise mai jos.

Prepararea compușilor cu formula I, în care: $e = 1$, $A = CH_2$, $Z^1 = OCH_2CH_2$, $G =$ cicloalchilamină, $B = CH$ este arătată în Schema 1. Compușii 1 - 2, în care D și E sunt CH sunt obținuți prin alchilarea 4-bromfenolului cu N-cloretilamina corespunzătoare utilizând carbonat de potasiu ca bază, într-un solvent polar aprotic, cum ar fi dimetilformamida, la temperaturi ridicate. O temperatură preferată este $100^\circ C$. Compușii 1-2 în care D sau E sau ambii sunt N, sunt sintetizați utilizând o reacție nucleofilică de dislocuire realizată pe dibromuri (1-1) utilizând hidroxietilcicloalchilamine în condiții de transfer de fază pentru a se obține amine (1-2) (Synthesis 77, 573 (1980). După schimbul halogen metal utilizând n-butillitiu sau magneziu metalic, bromoaminele (1-2) dau reactivii de litiu sau magneziu corespunzători care sunt lăsați să reacționeze la temperatură joasă, în prezență de clorură de cesiu, preferabil (și fără clorură de cesiu reacția are loc) cu 6-metoxi-1-tetralonă pentru a da, fie carbinoli (1-3), fie stireni (1-4) după prelucrare acidă. Tratarea, fie a carbinolilor (1-3), fie a stirenilor (1-4) cu un agent de bromurare, cum ar fi, perbromură de bromură de piridiniu, rezultă bromstireni (1-5).

Clorurile de aril sau heteroarilzinc sau acizii aril sau heteroarilborici reacționează cu bromurile (1-5), în prezența unui catalizator cu paladiu metalic, cum ar fi, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (O) pentru a da diarilstireni (1-6) [Pure & Applied Chem. 63, 419 (1991) și Bull. Chem. Soc. Jpn. 61, 3008-3010 (1988)].

Pentru a prepara compușii preferați în această reacție se utilizează clorurile de arilzinc sau acizii fenilborici substituiți. Clorurile de arilzinc se prepară prin stingerea reactivului de litiu corespunzător, cu clorură de zinc anhidră. Acizii arilborici, care nu sunt disponibili comercial, sunt preparați stingând reactivul arillitiu corespunzător cu trietilborat, preferabil trimetil- sau triizopropilboratul, urmată de prelucrare acidă în mediu apos (Acta Chemica Scan. 47, 221-230 (1993)). Reactivii de litiu care nu sunt accesibili comercial sunt preparați prin schimb halogen metal a bromurii sau halogenurii corespunzătoare cu n-butil sau n-butillitiu. Alternativ, reactivul de litiu este preparat prin litierea facilitată de heteroatom, descrisă în Organic reactions, vol. 27, cap.1. Prin hidrogenarea catalitică a 1-6 în prezență de hidroxid de paladiu pe cărbune de exemplu, se obțin intermediarii dihidrometoxi corespunzători care sunt ulterior dimetilați, utilizând tribromură de bor la $0^\circ C$, în clorură de metilen sau acid bromhidric 48% în acid acetic, la $80 - 100^\circ C$, pentru a da structurile dorite (1-7). Acești compuși sunt racemici și pot fi rezolvați în enantiomeri cu ajutorul cromatografiei lichide de presiune înaltă, utilizând o coloană cu fază staționară chirală, cum ar fi, coloane Chiracel OD. Alternativ, rezoluția optică poate fi realizată prin recristalizarea sării diastereomerice formate cu acizi optici puri, cum ar fi, fosfat acid de 1,1'-binaftil-2,2'-diil (vezi exemplul 8).

Compușii cis (1-7) pot fi izomerizați la compușii trans în urma tratamentului cu bază (vezi exemplul 2).

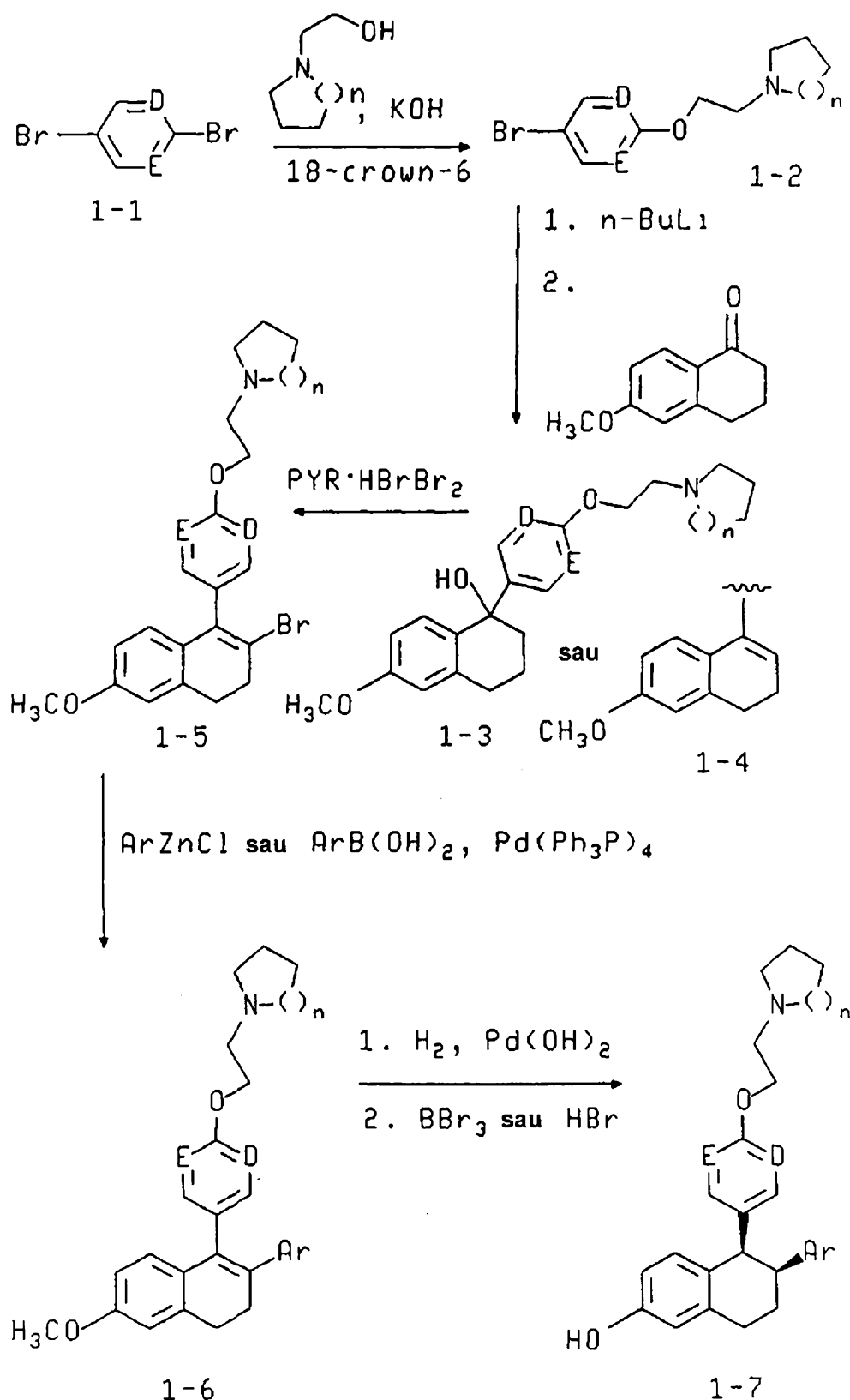
Atunci când D și (sau E este azot) intermediarii (formula II) și compușii cu formula I pot fi preparați din dihalopiridinele sau pirimidinele corespunzătoare așa cum se ilustrează în Schema 1 și se descrie pe larg pentru 6-fenil-5-[6-(2-pirolidin-1-il-etoxi)piridin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, în exemplul 6.

Eterul metilic al compusului cu formula I, în care: $e = 1$, $A = CH_2$, $Z^1 = OCH_2CH_2$, $G =$ pirolidină, $D, E, B = CH$, $Y = Ph$ pot fi preparați, de asemenea, în mod convenabil, printr-o primă etapă de hidrogenare a nafoxidinei (Upjohn & Co., 700 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001) într-un solvent inert de reacție, în prezența unui

catalizator de metal nobil. Presiunea și temperatura nu sunt critice; reacția este condusă în mod convenabil în etanol, la temperatura camerei, timp de aproximativ 20 h, la 50 psi (4 kgf/cm²).

A doua etapă este scindarea grupării metoxi care este realizată în mod convenabil la temperatura camerei, cu un catalizator acid, cum ar fi, tribromură de bor într-un solvent inert de reacție sau la 80 - 100°C, cu acid bromhidric, în acid acetic. Produsul este izolat apoi prin metode convenționale și este transformat într-o sare acidă, dacă se dorește.

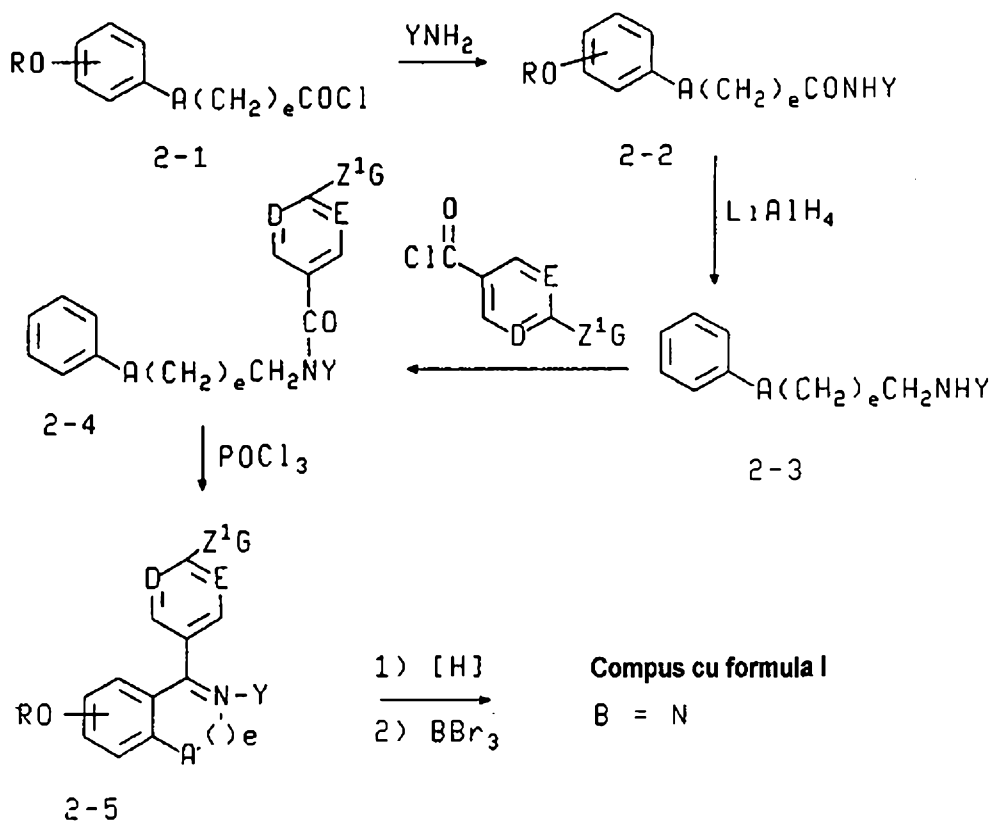
SCHEMA 1



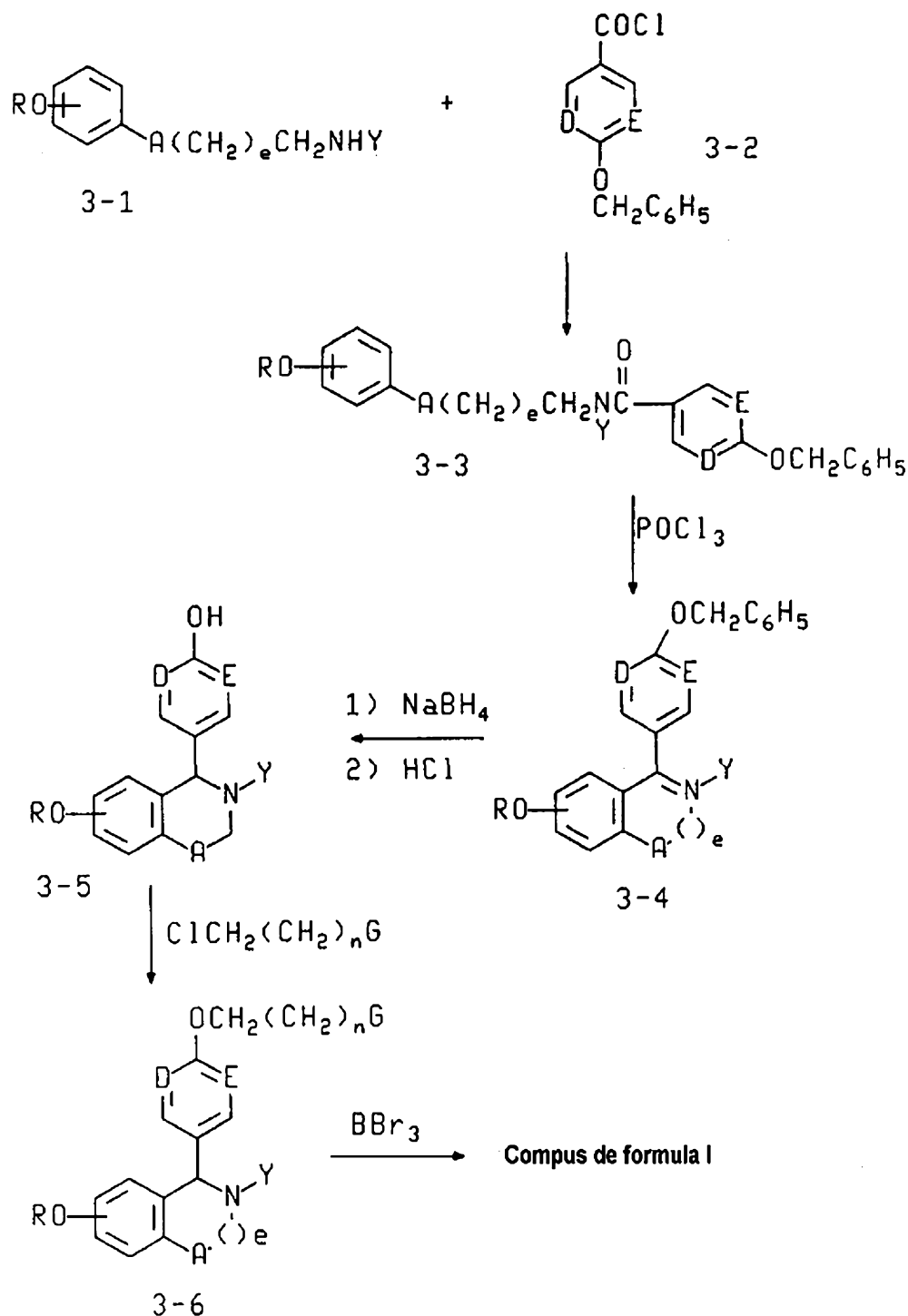
Compușii cu formula I, în care B este azot sunt preparați prin procedeele ilustrate în Schema 2 și 3 și în exemplele 3 - 5 și 10 - 12.

Sinteza compușilor cu formula I, în care B = N, este arătată în Schema 2. Clorurile acide de aril (2-1) la tratarea cu amine primare dau arilamidele secundare (2-2), care sunt reduse cu hidrură de litiu și aluminiu, în solvenți eterici, pentru a da aminele secundare (2-3). Acilarea ulterioară a (2-3) cu clorurile acide de aroil conduce la amidele terțiare (2-4), care sunt ciclizate în oxiclорură de fosfor fierbinte pentru a da săruri de dihidroizochinoliniu (2-5). Reducerea cu borohidruă de sodiu la alcoxi-tetrahidroizochinoline, urmată de demetilarea cu tribromură de bor în clorură de metilen conduce la structurile dorite.

SCHEMA 2



Sinteza compușilor cu formula I, în care B = N este descrisă, de asemenea, mai jos în Schema 3. Aminele secundare (3-1) dau la acilarea cu cloruri de benziloxiaroil (3-2), amidele terțiare (3-3) care la ciclizare cu oxiclорură de fosfor fierbinte dau săruri de dihidroizochinolină (3-4). Reducerea cu borohidruă de sodiu a (3-4) urmată de debenzilare cu acid clorhidric în soluție apoasă, conduce la izochinolinele (3-5) care sunt alchilate cu clorurile funcționalizate în mod adecvat și demetilate cu tribromură de bor pentru a rezulta structurile dorite.



Se dau următoarele exemple de preparare a compușilor conform invenției.

Exemplul 1. *cis*-6-fenil-5-[4-{2-pirolidin-1-il-etoxi}fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il

Etapa A. *cis*-1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină

O soluție din 1,0 g (2,16 mmol) clorhidrat de 1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină (clorhidrat de naftoxiden) în 20 ml etanol absolut conținând 1,0 g hidroxid de paladiu pe cărbune se hidrogenează la 50 psi (3,5 kgf/cm²), la 20°C, timp de 19 h. Prin filtrare și evaporare se obțin 863 mg (93%) *cis*-1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 3,50-3,80(m, 3H); 3,85(s, 3H), 4,20-4,40(m, 3H), 6,80-7,00(m, 3H); MS 428($\text{P}^+ + 1$).

Etapa B. La o soluție din 400 mg (0,94 mmol) de produs din Etapa A în 25 ml de clorură de metilen, la 0°C se adaugă, prin picurare, cu agitare 4,7 ml (4,7 mmol) soluție 1,0 M de tribromură de bor în clorură de metilen. După 3 h, la temperatura camerei, masa de reacție se toarnă peste 100 ml de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, cu agitare rapidă. Stratul organic se separă, se usucă peste sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează obținându-se 287 mg (74% randament) de substanță din titlu, ca bază liberă.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 3,35(dd, 1H); 4,00(t, 2H), 4,21(d, 1H), 6,35(ABq, 4H).

Sarea clorhidrat corespunzătoare se prepară tratând o soluție de bază cu exces HCl 4N în dioxan, urmată de evaporare la sec și triturare cu eter (MS: 415 $\text{P}^+ + 1$).

Mai jos este descrisă o metodă alternativă pentru prepararea din exemplul 1.

Etapa A. 1-{2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)]fenoxi]etil}pirolidină

Un amestec din 138 g (560 mmol) CeCl_3 anhidru și 50 ml THF se agită viguros, timp de 2 h. Într-un balon separat o soluție din 100 g (370 mmol) 1-[2-(4-bromfenoxi)etil]pirolidină în 1000 ml THF se răcește, la -78°C și, cu încetul, se adaugă de-a lungul a 20 min 169 ml (440 mmol) soluție 2,6 M de n-BuLi în hexani. După 15 min, soluția se adaugă la suspensia de CeCl_3 răcită, la -78°C prin intermediul unei canule și masa de reacție se agită, timp de 2 h, la -78°C . O soluție din 65,2 g (370 mmol) 6-metoxi-1-tetralonă în 100 ml THF la -78°C se adaugă la reactivul arilceriu prin intermediul canulei. Masa de reacție este lăsată să se încălzească cu încetul la temperatura camerei și se agită, un timp total de 16 h. Amestecul se filtrează printr-un tampon de celită. Filtratul se concentrează la vid și se adaugă 500 ml HCl 3M și 500 ml Et_2O . După agitare, timp de 15 min, straturile se separă. Stratul apos se spală mai departe de 2 ori cu Et_2O . Straturile organice combinate se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da 22 g 6-metoxi-1-tetralonă. Stratul apos se alcalinizează, la $\text{pH}=12$, cu NaOH 5N și se adaugă 1000 ml $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 15% apos. Amestecul apos se extrage de 2 ori cu CH_2Cl_2 . Soluția organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da un ulei brun. Impuritățile se îndepărtează prin filtrare ($110\ldots 140^\circ\text{C}$, $\alpha=0,2$ mm Hg) pentru a da 74 g (57%) produs.

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

Etapa B. 1-{2-[4-(2-brom-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)]fenoxi]etil}pirolidină

21,22 g (60,55 mmol) perbromură de bromură de piridin se adaugă sub formă de porțiuni la o soluție din 23 g (72 mmol) 1-[2-[4-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il)]fenoxi]etil}pirolidină în 700 ml THF. Masa de reacție se agită timp de 60 h. Precipitatul se filtrează prin Celită cu ajutorul THF. Solidul aproape alb se dizolvă în CH_2Cl_2 și MeOH și se filtrează de pe celită. Soluția organică se spală cu soluție apoasă de HCl 0,5 N urmată de soluție saturată apoasă de NaHCO_3 . Soluția organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da 21,5 g (83%) solid brun.

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

Etapa C. Clorhidrat de 1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il}fenoxi]etil} pirolidină (clorhidrat de nafoxiden)

La un amestec din 19 g (44 mmol) 1-{2-[4-{2-brom-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il}fenoxi]etil}pirolidină, 7,0 g (57 mmol) acid fenilboric și 1,75 g (1,51 mmol) tetrakis (trifenilfosfoniu) paladiu în 300 ml THF se adaugă 13 g (123 mmol) Na_2CO_3 . Reacția se încălzește la reflux, timp de 18 h. Straturile se separă și stratul organic se spală cu H_2O urmată de saramură. Soluția organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da 17,96 g solid brun. Reziduul se dizolvă într-un amestec 1:1 de CH_2Cl_2 și ACOEt (250 ml) și se adaugă 100 ml HCl 1N în Et_{20} . După agitare, timp de 2 h, produsul este lăsat să cristalizeze din soluție și prin filtrare se colectează 11 g de material. Concentrarea soluției mumă la jumătate din volumul său dă încă 7,3 g de produs.

Etapa D. *cis*-1-{2-[4-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină

75 g (162 mmol) de clorhidrat de 1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină (clorhidrat de naftoxiden) se dizolvă în 1000 ml EtOH și 300 ml MeOH . Se adaugă $\text{Pd}(\text{OH})_2$ pe cărbune, anhidru și amestecul se hidrogenează într-un agitator Parr, la 50°C și 50 psi (3,5 kgf/cm²), timp de 68 h. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare cu ajutorul celitei și solventii se îndepărtează sub vid. Solidul alb rezultat se dizolvă în CH_2Cl_2 și soluția se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 . Soluția organică se usucă peste MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da 62,6 g (90%) solid aproape alb.

Etapa E. *cis*-6-fenil-5-[4-pirolidin-1-il-etoxi]fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

Un amestec din 12 g (28 mmol) *cis*-1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină, 75 ml acid acetic și 75 ml HBr 48% se încălzește, la 100°C , timp de 15 h. 9,6 g (69%) din sarea bromhidrat se dizolvă în $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ și se agită cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 . Straturile se separă și stratul apos se mai extrage cu $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$. Straturile organice combinate se usucă peste MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da produs ca o spumă aproape albă. $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,04(m, 3H), 6,74(m, 2H), 6,63(d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,50(m, 3H), 6,28(d, $J=8,6$ Hz, 2H), 4,14(d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,94(t, $J=5,3$ Hz, 2H), 3,24(dd, $J=12,5$, 4,1 Hz, 1H), 2,95(m, 4H), 2,78(m, 4H), 2,14(m, 1H), 1,88(m, 4H), 1,68(m, 1H).

Exemplul 2. *trans*-6-fenil-5-[4-{2-pirolidin-1-il-etoxi}fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

Etapa A. La o soluție din 500 mg (1,17 mmol) *cis*-1-{2-[4-{6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}fenoxi]-etil} pirolidină în 10 ml dimetilsulfoxid, la 105°C se adaugă cu încetul 4,7 ml (11,7 mmol) *n*-butilitiu 2,5 M în hexan. Masa de reacție este lăsată să se încălzească, la 20°C și se agită, timp de 19 h. După adăugarea apei și extracției cu eter, straturile organice se combină, se usucă, peste sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la sec pentru a da 363 mg (73%) de *trans*-6-metoxidihidronaftalen.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 3,45(m, 2H), 3,82(s, 3H), 4,06(d, 1H), 4,45(m, 2H), 6,80(d, 2H).

Etapa B. Utilizând procedura de deprotecție cu tribromură de bor descrisă în exemplul 1, etapa B, 363 mg (0,85 mmol) produs în etapa A se transformă în 240 mg (68%) compus din titlu.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4,02(d, 1H), 4,45(m, 2H), 7,00(d, 2H). Sarea clorhidrat co-
 respunzătoare se separă așa cum se descrie în etapa B a exemplului 1.
 MS 414 P⁺ + 1.

600

Exemplul 3. Clorhidrat de 1-(4'-pirolidinoetoxifenil)-2-(4''-hidroxifenil)-6-hidroxi-
 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Etapă A. 3-metoxifenilacet-4'-metoxianilidă

605

O soluție din 20,0 g (0,120 mol) acid 3-metoxifenilacetic și 40 ml (65,3 g,
 0,549 mol) clorură de tionil în 100 ml benzen se încălzește la reflux, timp de 2 h și
 se evaporă la sec pentru a da clorură acidă corespunzătoare (presupus 0,120 mol).
 Clorura acidă se suspendă în 50 ml eter și se adaugă la un amestec de 4-metoxi-
 anilină în 100 ml eter, la 0°C. După agitare, la 20°C peste noapte, suspensia se fil-
 trează pentru a da un solid care se spală cu apă, HCl apos 5,5%, apă și eter. După
 uscare pe P₂O₅ la vid, timp de 4 h, rezultă 19,7 g (60%) substanță din titlu ca un solid
 alb.

610

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,70(s, 2H), 3,77(s, 3H), 3,81(s, 3H).

Etapă B. Clorhidrat de N-(4-metoxifenil)-2'-(3''-metoxifenetilamină)

615

O suspensie din 19,6 g (0,072 mol) produs din Etapa A și 6,04 g (0,159 mol)
 hidrură de litiu aluminiu în 130 ml eter și 75 ml dioxan se încălzește, la 35°C, timp
 de 48 h. Se adaugă exces de decahidrat de sulfat de sodiu și amestecul se filtrează
 și se spală cu HCl apos 5%. Stratul organic se usucă pe sulfat de magneziu anhidru
 și se concentrează pentru a da 10,84 g substanță din titlu sub formă de sare clor-
 hidrat (51%).

620

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,15(m, 2H), 3,42(m, 2H), 3,71(s, 3H), 3,74(s, 3H).

Etapă C. N-2-(3'-metoxifenetil)-4''-benziloxibenz-4'''-metoxianilidă

La o suspensie din 4,83 g (0,164 mol) de produs din etapa B și 2,12 g
 (0,0164 mol) de diizopropiletilamină în 50 ml de eter se adaugă 0,013 mol de clorură
 de 4-benziloxibenzoil (preparată din 3,00 g (0,013 mol) de acid benzoic corespunzător
 și 7,13 g (0,059 mol) clorură de tionil în 35 ml de benzen) în 50 ml eter, la 20°C și
 masa de reacție se agită peste noapte. După decantare de pe precipitat, soluția eter-
 ică se spală, cu HCl apos 5%, apă, saramură, se usucă pe sulfat de magneziu, se
 filtrează și se evaporă la sec pentru a da 5,58 g substanță din titlu (73%).

625

630

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,00(m, 2H), 3,75(m, 9H), 4,05(m, 2H).

Etapă D. Clorură de 1-(4'-benziloxifenil)-2-(4''-metoxifenil)-6-metoxi-3,4-dihidro-
 izochinolină

O soluție din 1,04 g (2,22 mol) de produs din etapa C în 5 ml de oxiclurură de
 fosfor se încălzește, la 100°C, timp de 2,5 h. Masa de reacție se evaporă la sec și
 se distribuie între acetat de etil/apă. Stratul de acetat de etil se usucă peste sulfat
 de magneziu anhidru și se concentrează pentru a da 1,03 g substanță din titlu ca un
 ulei (96%).

635

¹H-RMN (CDCl₃): δ 3,46(t, 2H), 3,80(s, 3H), 4,00(s, 3H), 4,55(t, 2H).

Etapă E. 1-(4'-benziloxifenil)-2-(4''-metoxifenil)-6-metoxi-3,4-tetrahidro-izochino-
 lină

640

La 1,00 g produs din etapa D (2,07 mmol) în 10 ml de metanol se adaugă
 200 mg (5,28 mmol) borohidruură de sodiu. După agitare 19 h, la 25°C, precipitatul
 se colectează și se usucă la vid pentru a da 611 mg (66%) substanță din titlu ca o
 spumă.

645

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,95(m, 2H), 3,50(m, 2H), 3,71(s, 3H), 3,78(s, 3H), 5,09(s, 1H).

Etapa F. *Clorhidrat de 1-{4'-hidroxifenil}-2-{4''-metoxifenil}-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolină*

O soluție din 611 mg (1,35 mmol) de produs din etapa E în 6 ml de soluție apoasă concentrată de HCl și 6 ml de dioxan se încălzește, la 90°C, timp de 5 h. Dioxanul se îndepărtează la vid și stratul apos se diluează cu apă. Compusul din titlu se izolează ca 155 mg (29%) de precipitat sare clorhidrat.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 3,72(s, 3H), 3,76(s, 3H), 5,94(s, 1H).

Etapa G. *1-{4'-pirolidinoetoxifenil}-2-{4''-metoxifenil}-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolină*

La o suspensie din 152 g (0,382 mol) de produs din etapa F în 5 ml dioxan și 1 ml de DMF se adaugă 152,8 mg (3,82 mmol) de hidrură de sodiu 60% dispersată în ulei mineral. După agitare, la 45°C, timp de 0,5 h, cu începutul sub formă de porțiuni se adaugă 65 mg (0,382 mmol) de clorhidrat de 2-cloretilpirolidină și se agită, timp de 3 h, la 45°C. După adăugare de apă, amestecul de reacție se extrage cu acetat de etil. Stratul de acetat de etil se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și se concentrează pentru a da 203 mg de produs brut care se cromatografiază pe silicagel cu cloroform / metanol (99:1) pentru a da 98 mg (45%) substanță din titlu.

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

Etapa H. *Clorhidrat de 1-{4'-pirolidinoetoxifenil}-2-{4''-hidroxifenil}-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină*

La o soluție din 175 ml (0,164 mmol) produs din etapa G în 5 ml de clorură de metilen, la 0°C se adaugă în picături 0,82 ml (0,82 mmol) tribromură de bor 1,0 M în clorură de metilen. După agitare, la 0°C, timp de 0,5 h, masa de reacție este lăsată să se desfășoare, la 0°C, timp de 2 h. Masa de reacție se toarnă peste soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu rece gheață. Supernatantul se îndepărtează prin filtrare de pe cleiul care se dizolvă în metanol, se usucă peste sulfat de magneziu, se filtrează și se evaporă la sec pentru a da 53 mg (75%) substanță din titlu ca o spumă.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 4,02(m, 2H), 5,50(s, 1H), 6,50-7,00(m, 11H).

Clorhidratul preparat în manieră uzuală este un solid alb: MS 431 ($\text{P}^+ + 1$).

Exemplul 4. *Clorhidrat de 1-{6'-pirolidinoetoxi-3'-piridil}-2-{4''-hidroxifenil}-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină*

Utilizând procedeul descris în exemplul 3 în etapa C clorura de 4-benziloxibenzoil cu clorura de 6-clornicotinoil se obține compusul din titlu.

Etapa B. *1-{6'-pirolidinoetoxi-3'-piridil}-2-{4''-metoxifenil}-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină*

500 mg (1,31 mmol) produs din etapa A se suspendă în 10 ml de toluen și se tratează cu 364 mg (5,52 mmol) hidroxid de potasiu, 346 mg (1,31 mmol) 18-coroană-6, și 318 mg (2,76 mmol) 1-(2-hidroxietyl)pirolidină. După încălzire, la 80°C, timp de 18 h, masa de reacție se răcește, se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se spală cu saramură, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează la sec pentru a da 575 mg de spumă. Cromatografia pe silica gel utilizând 97,5% cloroform / metanol (9:1) și NH_4OH de concentrație 2,5% dă 127 mg (21%) substanță din titlu.

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

Etapa C. Produsul din etapa B se deprotejează, conform procedurii din exemplul 1, și se transformă în clorhidrat în manieră uzuală pentru a da substanța din titlu.

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

Exemplul 5. Clorhidrat de 1-{4-azabicycloheptanoetoxifenil}-2-{4"-hidroxifenil}-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină

Utilizând procedeul din exemplul 3, înlocuind în etapa C acidul 4-benzoiloxi benzoic cu acid 4-{2'-azabicyclo-[2,2,1]-heptanoetoxi}benzoic, urmată de folosirea etapelor D, E și H, se obține substanța din titlu ca un solid alb.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,95(m, 3H), 3,90(s, 1H), 4,15(t, 3H), 5,42(s, 1H); MS 457 ($\text{P}^+ + 1$).

Exemplul 6. (-)-cis-6-fenil-5-[6-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol

Etapa A. 5-brom-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină

O soluție din 15,0 g (63,3 mmol) 2,5-dibrompiridină, 6,39 g (114 mmol) KOH pulbere, 14,58 g (126,6 mmol) 1-{2-hidroxi-etil}pirolidină și 300 mg (1,14 mmol) 18-coroană 6 în 100 ml toluen anhidru se încălzește, la 70°C, timp de 1 h. Soluția se răcește la temperatura camerei și se adaugă apă și AcOEt. Stratul organic se spală cu apă și saramură. Soluția se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează la vid. Distilarea cu cale scurtă (153°C 0,1 mm Hg) dă compusul din titlu ca un ulei incolor care se solidifică la răcire dând 14,9 g (87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,15(d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,65(dd, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1H), 6,67(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,38(t, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,84(t, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,62(m, 4H), 1,82(m, 4H).

Etapa B. 6-metoxi-1-[6-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridin-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol

La o soluție din 7,0 g (26 mmol) 5-brom-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină în 50 ml THF anhidru, la -78°C se adaugă 12,4 ml (31,0 mmol) *n*-BuLi 2,5 M, în hexani în picătură. După 30 min se adaugă 4,55 g (25,8 mmol) 6-metoxi-1-tetralonă în THF anhidru. După agitare, timp de 15 min, la -78°C, masa de reacție este lăsată să se încălzească la temperatura camerei. După 30 min, masa de reacție se toarnă peste NaHCO_3 saturat apos. Stratul apos se extrage de două ori cu AcOEt. Soluțiile organice combinate se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Cromatografia rapidă (CHCl_3 :MeOH, 95:5) dă 4,23 g (44% alcool ca un solid alb).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,07(d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,49(dd, $J=2,5$, 8,7 Hz, 1H), 7,00(d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,73(m, 3H), 4,45(d, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,79(s, 3H), 2,92(t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,76(m, 4H), 2,67(m, 4H), 2,11(s, 1H), 2,08(m, 3H), 1,82(m, 5H).

Etapa C. 5-{2-brom-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il}-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină

3,5 g (12,2 mmol) perbromură de bromură de piridiniu se adaugă la o soluție din 3,3 g (8,9 mmol) 6-metoxi-1-[6-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridin-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol în 50 ml CH_2Cl_2 . Masa de reacție se agită, timp de 18 h și se adaugă NaHCO_3 apos saturat. Stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 și soluțiile organice combinate se spală cu apă și saramură. Soluția organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Cromatografia rapidă (CHCl_3 :MeOH, 95:5) dă 2,65 g (70%) de bromură de vinil dorită.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8,0(d, J=2,4 Hz, 1H), 7,41(dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,83(d, J=8,4 Hz, 1H), 6,69(m, 1H), 6,55(m, 2H), 4,92(t, J=5,8 Hz, 2H), 3,76(s, 3H), 2,94(m, 6H), 2,64(m, 4H), 1,82(m, 4H).

Etapa D. 5-{6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il}-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină

3,8 ml (7,0 mmol) fenillitiu 1,8 M în ciclohexan/eter se adaugă cu încetul la 14 ml (7,0 mmol) clorură de zinc 0,5 M în THF, la 0°C. După agitare, timp de 15 min se adaugă 1,0 g (2,3 mmol) 5-{2-brom-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-il}-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină în 20 ml THF urmată de 200 mg (0,173 mmol) Pd (PPh₃)₄. Masa de reacție se încălzește la temperatura camerei și se încălzește la reflux, timp de 4 h. Masa de reacție se toarnă peste soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Stratul apos se spală de două ori cu CHCl₃ și soluțiile organice combinate se spală cu apă urmată de saramură. Soluția organică se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează la vid. Cromatografia rapidă (CHCl₃:MeOH, 95:5) dă 680 mg (68%) compus din titlu.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,78(d, J=2,1 Hz, 1H), 7,27(m, 1H), 7,07(m, 5H), 6,68(m, 4H), 4,40(t, J=5,8 Hz, 2H), 3,80(s, 3H), 2,88(m, 6H), 2,71(m, 4H), 1,81(m, 4H).

Etapa E. *cis*-5-{6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină

77 mg Pd (OH)₂ 20% se usucă în flamă la vid și se adaugă la o soluție din 286,4 mg (0,6714 mmol) 5-{6-metoxi-2-fenil-3,4-dihidronaftalen-1-il}-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină în 50 ml acid acetic. Amestecul se hidrogenează într-un agitator Parr la 50 psi (3,5 kgf/cm²) și, la 50°C, timp de 16 h. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare cu ajutorul celitei și acidul acetic se îndepărtează la vid. ¹H RMN-ul indică că reacția este incompletă și reziduul se resupune condițiilor de reacție (50 psi și 50°C), timp de încă 6 h. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare cu ajutorul celitei și solventul se îndepărtează la vid. Cromatografia radiată (gradient de solvent, CH₂Cl₂ contra MeOH 10% în CH₂Cl₂) dă 207 g (72%) material dorit.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,19(m, 4H), 6,84(m, 3H), 7,07(m, 5H), 6,75(d, J=2,4 Hz, 1H), 6,68(dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,59(dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,40(d, J=8,4 Hz, 1H),

4,35(t, J=5,7 Hz, 2H), 4,35(t, J=5,7 Hz, 2H), 4,21(d, J=4,8 Hz, 1H), 3,82(s, 3H), 3,38(m, 1H), 3,06(m, 2H), 2,90(t, J=5,7 Hz, 2H), 2,69(m, 4H), 2,11(m, 2H), 1,84(m, 4H).

Etapa F. *cis*-6-fenil-5-[6-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

La o soluție din 69,6 mg (0,162 mmol) *cis*-5-{6-metoxi-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}-2-{2-pirolidin-1-il-etoxi}piridină în 3 ml CH₂Cl₂ anhidru, la 0°C se adaugă 110 mg (0,825 mmol) AlCl₃ urmat de 400 μl EtSH în exces. După 0,5 h, masa de reacție se încălzește la temperatura camerei și se mai adaugă încă 130 mg AlCl₃. După 0,5 h, se adaugă cu grijă NaHCO₃ apos saturat și stratul apos se extrage de trei ori cu CH₂Cl₂/MeOH. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Cromatografia radială (gradient solvent, CH₂Cl₂ contra MeOH 15% în CH₂Cl₂) dă 64,6 mg (96%) material deprotejat ca un solid alb.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,18(m, 3H), 6,96(d, J=2,4 Hz, 1H), 6,82(m, 2H), 6,70 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=2,4, 8,5 Hz, 1H),

6,52(dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,80(d, J=8,5 Hz, 1H), 4,45(m, 2H), 4,18(d, J=4,8 Hz, 1H), 3,40(m, 1H), 3,04(m, 3H), 2,75(m, 6H), 2,11(m, 1H), 1,88(m, 4H).

Cei doi enantiomeri se izolează prin cromatografie pe o coloană de 5 x 5 cm Chiracell OD utilizând etanol 5%/heptan 95% cu 0,5% dietilamină. Enantiomer 1: R_t = 17,96 min, $[\alpha]_D = +242$ (c=1, MeOH); Enantiomer 2: R_t = 25,21 min, $[\alpha]_D = -295$ (c=1, MeOH).

Exemplul 7. *cis-6-(4-fluor-fenil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol*

Etapa A.

La 1 g de 1-[4'-piperidino-etoxifenil]-2-[4"-fluor-fenil]-6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen (care poate fi obținut ca în exemplul 1, dar înlocuind acidul fenolboric în etapa C cu acid 4-fluorfenil boric) în 35 ml acid acetic se adaugă 1 g de hidroxid de paladiu 20% pe cărbune (uscăt cu flammă în vid). Amestecul se hidrogenează într-un agitator Parr, la 50°C și 50 psi, timp de 4 h. Filtrarea prin celită și concentrarea dă 1,2 g de produs brut de reacție care se utilizează fără purificare suplimentară în Masa de reacție următoare.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 1,9(m), 3,1(m), 3,25(m), 3,8(s, 3H), 4,2(d, 1H), 4,25(bd), 6,35(d, 2H), 6,5(d, 2H), 6,65(m), 6,75(m), 6,8-6,88(m). m/z 460 ($M+1$).

Etapa B. O soluție din 540 mg (1,17 mmol) *cis*-{1-[4'-piperidino-etoxifenil]-2-[4"-fluor-fenil]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il}fenoxi}etil}piperidină în CH_2Cl_2 anhidru se răcește, la 0°C urmat de adăugarea a 5,8 ml soluție 1M de BBr în CH_2Cl_2 (5,88 mmol) în picătură. Masa de reacție este lăsată să se încălzească, la temperatura camerei și se agită, timp de încă 1 h. După ce se termină reacția, amestecul de reacție se răcește din nou, la 0°C și se adaugă cu grijă NaHCO_3 apos. Stratul apos se extrage de 3 ori cu CH_2Cl_2 . Stratul organic se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Produsul brut se cromatografiază radial (solvent eter/hexan, 4:1, 1% trietilamină) pentru a da produsul deprotejat. Produsul clorhidrat se formează cu soluție 1M de HCl în eter urmată de triturare cu AcOEt/THF pentru a da 126 mg de produs.

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

Exemplul 8. *(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il*

3 g de compus racemic din exemplul 1 se supun separării enantiomerice pe o coloană de 5 x 5 cm Chiracell OD folosind 99,95% amestec de EtOH 5% heptan 95% și 0,05% dietilamină ca element pentru a da 1 g de enantiomer (+) care eluează rapid și 1 g de enantiomer (-) care eluează încet, ambii posedând RMN, MS și TLC identice cu ale racemicului. În mod alternativ, se poate utiliza o procedură de cristalizare utilizând acid fosforic R-binap pentru a efectua rezoluția. În 20 ml metanol și 20 ml de clorură de metilen se adaugă 7,6 g (0,0184 mol) de produs din exemplul 1 și 6,4 g (0,0184 mol) de fosfat acid de R-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diil. După ce soluția este completă, evaporarea solventului urmată de triturare cu eter dă 14,2 g sare racemică. Acest solid se suspendă în 500 ml dioxan și 25 ml de metanol și amestecul rezultat se încălzește până ce solidul inițial se dizolvă. La ședere, timp de 1 h, se formează 6,8 g de precipitat solid care se colectează și a cărui HPLC (utilizând condițiile

de mai sus) indică o puritate enantiomerică de aproximativ 93%. Acest material se suspendă în 250 ml de etanol absolut și se încălzește până ce se obține soluția, moment în care soluția este lăsată să stea, la temperatura camerei peste noapte. Cristalele colectate se spală cu etanol rece urmat de eter pentru a da 3,1 g de sare cu puritate enantiomerică 98%; se obține, de asemenea, o a doua recoltă de 588 mg. Distribuind între metanol/clorură de metilen 1:2 și hidroxid de sodiu apos 1% se obține baza liberă corespunzătoare care se transformă în sare clorhidrat (HCl în dioxan). Recristalizarea din acetonitril/clorură de metilen dă clorhidratul enantiomer preferat levorator corespunzător exemplului 1. $[\alpha]_D = 330,6$ ($c=0,05$, CH_2Cl_2); p.t. = 260...263°C.

Exemplul 9. *cis-6-[4'-hidroxifenil-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol*

Urmând procedura descrisă pentru prepararea din exemplul 1, se obține compusul din titlu.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 3,12(m, 1H), 3,90(m, 2H), 4,15(d, 1H), 6,15-6,72(m, 11H); FAB MS ($M+1$) 430.

Exemplul 10. *Clorhidrat de 1-[4'-piperidinoetoxifenil]-2-[4"-hidroxifenil]-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină*

Utilizând procedeul din exemplul 3 descris în etapa G, substituind clorhidratul de N-2-cloretilpirolidină cu clorhidrat N-2-cloretilpiperidină, se obține compusul din titlu.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,65(m, 2H), 2,75(m, 2H), 5,45(s, 1H), 6,5-7,00(m, 11H); FAB MS ($M+1$) 445.

Exemplul 11. *Clorhidrat de 1-[4'-piperidinoetoxifenil]-2-[4"-fluorfenil]-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină*

Compusul din titlu se obține utilizând procedeul din exemplul 3 descris în etapa A, substituind 4-metoxianilina cu 4-fluoranilină.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 2,12(m, 2H), 3,65(m, 2H), 4,45(m, 2H), 6,10(s, 1H), 7,5(m, 2H); FAB MS ($M+1$) 433.

Exemplul 12. *Clorhidrat de 1-[4'-pirolidinoetoxifenil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolină*

Compusul din titlu se prepară utilizând procedeul din exemplul 3 descris în etapa A, substituind 4-metoxianilina cu anilină.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 1,70(m, 4H), 2,70(m, 2H), 4,00(m, 2H), 5,70(s, 1H), 6,60-7,25(m, 12H); FAB MS ($M+1$) 415.

Într-un alt aspect al invenției se prezintă tratarea sau prevenirea unor afecțiuni alese dintre cancerul de sân, osteoporoza, endometriaza și boli cardiovasculare și hipercolesterolemie la mamifere, masculi sau femele și hipertofia prostatică benignă și carcinoamele prostatice la mamifere masculi, care cuprinde administrarea la mamiferul respectiv, a unei cantități dintr-un compus de formula I și preferabil un compus preferat dintre compușii cu formula I, așa cum au fost descriși mai sus și care sunt eficienți pentru tratarea sau prevenirea afecțiunii respective.

Într-un alt aspect, invenția prezintă o metodă pentru tratarea sau prevenirea obezității la mamifere, care cuprinde administrarea la mamiferul respectiv a unei cantități de compus cu formula I și preferabil un compus preferat dintre compușii cu formula I, așa cum au fost descriși mai sus și care sunt eficienți pentru tratarea sau prevenirea obezității.

Se prezintă, de asemenea, o compoziție farmaceutică pentru tratarea sau prevenirea cancerului de sân, a osteoporozei, bolii cardiovasculare, hipercolesterolemiei, endometriozei și bolii prostatice cuprinzând un compus cu formula I și un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic.

880

Așa cum se utilizează aici, boala prostatică înseamnă hiperplazai prostatică benignă sau carcinomul prostatic.

Remediile pentru bolile prostatice, cancerul de sân, boala cardiovasculară, hipercolesterolemia sau osteoporoza cuprind, drept ingredient activ, un compus cu formula I sau o sare sau un ester al acestuia. Sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale compușilor cu formula I sunt săruri de tip netoxic, utilizate în mod obișnuit, cum ar fi săruri cu acizi anorganici, de exemplu, acizi formic, acetic, trifluoroacetic, citric, maleic, tartric, metansulfonic, benzensulfonic sau toluensulfonic, acizi anorganici, de exemplu, acizi clorhidric, bromhidric, sulfuri sau fosforici și aminoacizi, de exemplu, acizi aspartic sau glutamic. Aceste săruri pot fi preparate prin metode cunoscute.

885

Remediile pentru bolile prostatice, cancerul de sân, obezitatea, boala cardiovasculară, hipercolesterolemia sau osteoporoza, pot fi administrate la animale incluzând oamenii, oral sau parenteral, în formă de preparate convenționale, cum ar fi, capsule, microcapsule, tablete, granule, pulberi, comprimate, pilule, supozitoare, injecții, suspensii și siropuri.

895

Remediile pentru bolile prostatice, cancerul de sân, obezitatea, boala cardiovasculară, hipercolesterolemia sau osteoporoza, pot fi preparate prin metode folosite în mod obișnuit, utilizând aditivi organici sau anorganici convenționali, cum ar fi, un excipient, de exemplu, sucroză, amidon, manitol, sorbitol, lactoză, glucoză, celuloză, talc, fosfat de calciu sau carbonat de calciu, un liant, de exemplu, celuloză, metilceluloză, hidroximetilceluloză, polipropilpirolidonă, polivinilpirolidonă, gelatină, gumă arabică, polietilenglicol, sucroză sau amidon, un agent de dezintegrare, de exemplu, amidon, carboximetilceluloză, hidroxipropilamidon, hidroxipropilceluloză substituită inferior, bicarbonat de sodiu, fosfat de calciu sau citrat de calciu, un lubrifiant, de exemplu, stearat de magneziu, acid silicic ușor anhidru, talc sau laurilsulfat de sodiu, un agent de aromatizare, de exemplu, acid citric, mentol, glicină sau pulbere de portocală, un conservant, de exemplu, benzoat de sodiu, bisulfid de sodiu, metilparaben sau propilparaben, un stabilizator, de exemplu, acid citric, citrat de sodiu sau acid acetic, un agent de suspendare, de exemplu, metilceluloză, polivinilpirolidonă sau stearat de aluminiu, un agent de dispersare, de exemplu, hidroxipropilmetilceluloză, un diluant, de exemplu, apă și ceară de bază, de exemplu, butircacao, vaselină albă sau polietilenglicol. Cantitatea de ingredient activ în compoziția farmaceutică poate fi într-o cantitate care va exercita efectul terapeutic dorit; de exemplu, circa 0,1 mg la 50 mg în unități de dozare atât pentru administrare orală cât și parenterală.

900

905

910

915

Ingredientul activ poate fi administrat în mod uzual de la o dată la 4 ori pe zi cu o unitate de dozare de 0,1 mg la 50 mg pe pacienții umani, dar dozele de mai sus pot fi variate în mod adecvat în funcție de vîrstă, greutate corporală și condiție medicală a pacientului și tipul de administrare. O doză preferată este de 0,25 mg la 25 mg la pacienții umani. Este preferată o doză pe zi.

920

Compușii din această invenție sunt agoniști valoroși de estrogeni și agenți farmaceutici sau intermediari pentru aceștia.

Aceia care sunt agonişti de estrogen sunt utili pentru concepţia orală; uşurarea sângerărilor uterine disfuncţionale; un ajutor în dezvoltarea ovariană; tratamentul acneei; diminuarea creşterii excesive a părului corporal la femeii (hirutism); prevenirea şi tratamentul bolii cardiovasculare; prevenirea şi tratamentul aterosclerozei; prevenirea şi tratamentul osteoporozei; tratamentul hiperplaziei prostatice benigne şi a carcinomului prostatic; obezitate; şi suprimarea lactaţiei după naştere. Aceşti agenţi au, de asemenea, un efect benefic asupra nivelurilor de lipide plasmatică şi ca atare sunt utili pentru prevenirea şi tratamentul hipercolesterolemiei.

În timp ce compuşi din această invenţie sunt agonişti de estrogen pentru os, ei sunt, de asemenea, antiestrogeni pentru ţesutul sânnului şi ca atare vor fi utili pentru tratamentul şi prevenirea cancerului de sân.

Protocolul pentru endometrioza indusă chirurgical este identic cu cel descris de Jones, *Acta Endroerica* (Copenh) 106:282-8. Se utilizează şobolani femele adulte (200-240 g) Charles River Sprague-Dawley CD^(R). Se face o incizie ventrală oblică prin piele şi prin musculatura peretelui corpului. Se excizează un segment al trompei uterine drepte, se separă miometriul de endometru, şi segmentul se taie longitudinal. O secţiune de 5 x 5 mm a endometrului, cu stratul epitelial alăturat peretelui corpului, este saturat în cele patru colţuri ale sale la muşchi utilizând aţă de poliester (Ethiflux, 7-0^(R)). Criteriul pentru o grefă viabilă este acumularea de fluid similară celei care apare în uter ca rezultat al stimulării estrogenice.

La trei săptămâni după transplantarea ţesutului endometrial (+ 3 săptămâni) animalele sunt laparotomizate, volumul explantului (lungime x lăţime x înălţime) în mm se măsoară cu şubler şi se începe tratamentul. Animalelor li se injectează s.c. timp de 3 săptămâni 10 la 1000 µg/kg/zi un compus de Formula I. Animalele care poartă explanturi endometriale sunt injectate s.c. cu 0,1 ml/zi ulei de porumb timp de 3 săptămâni servind drept controale. La sfârşitul perioadei de 3 săptămâni de tratament (+6 săptămâni) animalele se laparotomizează şi se determină volumul explantului. La 8 săptămâni după încetarea tratamentului (+14 săptămâni) animalele sunt sacrificate; explantele se măsoară din nou. Analiza statistică a volumului explantului se face printr-o analiză de variaţie.

Efectul asupra greutăţii prostatei

Şobolanilor masculi Sprague-Dawley în vârstă de 3 luni li se administrează prin injecţie subcutanată fie vehicol (etanol 10% în apă, fie estradiol (30 µg/kg), fie testosteron (1 mg/kg)) fie un compus de formula I, zilnic, timp de 14 zile (n=/grup). După 14 zile animalele sunt sacrificate, se îndepărtează prostata şi se determină greutatea prostatei ude. Se determină greutatea medie şi se determină semnificaţia statistică (P < 0,05) comparativ cu grupul tratat cu vehicol utilizând testul-t al lui Student.

Compuşi de formula I descresc semnificativ (P < 0,05) greutatea prostatei comparativ cu vehiculul. Testosteronul nu are efect, pe când estrogenul în cantitate de 30 µg/kg reduce semnificativ greutatea prostatei.

Densitatea minerală a osului

Densitatea minerală a osului, o măsură a conţinutului mineral a osului este responsabilă în mai mult de 80% de rezistenţa osului. Pierderea densităţii minerale a osului cu vârsta şi/sau din cauza bolii reduce rezistenţa osului şi îl face mai predispus la fractură. Conţinutul mineral al osului este măsurat cu acurateţe la oameni şi animale

prin absorbtimetrie duală cu raze -X (DEXA), astfel, încât pot fi măsurate cantitativ schimbări mici de până la 1%. S-a utilizat DEXA pentru a evalua schimbări ale densității minerale a osului datorată deficienței estrogenice după ovariectomie (îndepărtare chirurgicală a ovarelor) și tratament cu vehicol, estradiol (E2), Keoxifen (raloxifen) sau alți agonști de estrogen. Scopul acestor studii este de a evalua capacitatea compușilor din această invenție de a preveni pierderea osoasă datorată deficienței estrogenice, așa cum se măsoară prin DEXa.

975

Șobolani femele (S-D) de 4...6 luni vârstă suferă ovariectomie bilaterală sau chirurgie simulată și sunt lăsați să-și revină după anestezie. Șobolanii sunt tratați prin injectare s.c. sau prin gavare orală cu diverse doze (10...1000 $\mu\text{g/kg/zi}$ de exemplu) de compus de formula I, zilnic, timp de 28 zile. Toți compușii sunt cântăriți și dizolvați în etanol 10% în saramură sterilă. După 28 zile șobolanii sunt omorâți și femurul este îndepărtat și carnea este scoasă. Femurile sunt poziționate pe un dispozitiv HologicQDR1000W (Hologic, Inc. Waltham, MA) și se determină densitatea minerală a osului în porțiunea distală a femurului la un loc de la 1 cm la 2 cm de la capătul distal al femurului utilizând aparatură soft de rezoluție mare furnizată de Hologic. Densitatea minerală a osului este determinată divizând conținutul mineral al osului la zona osului a femurului distal. Fiecare grupă conține cel puțin 6 animale. Pentru fiecare animal se obține densitate minerală medie a osului pentru fiecare animal și se determină prin *tesut-t* diferențele statistice ($p < 0,05$) din grupa cu ovariectomie și cea pseudo-operată tratate cu vehicol.

980

985

990

Testul in vitro de legare la receptorul de estrogen

Pentru a determina afinitatea de legare la receptorul de estrogen a compușilor din această invenție se utilizează un test de legare *in vitro* de legare la receptorul de estrogen, care măsoară capacitatea compușilor din prezenta invenție de a desloca [3H]-estradiolul din receptorul uman de estrogen obținut prin metode recombinante în drojdie. Materialele utilizate în această analiză sunt: (1) tampon de analiză, TD-O,31 conținând 10nM Tris, $\text{pH}=7,6$, 0,3 M clorură de potasiu și 5 nM DTT, $\text{pH}=7,6$; (2) radioligandul utilizat este [3H]-estradiol obținut de la New England Nuclear; (3) ligandul rece utilizat este obținut de la Sigma; (4) receptor uman recombinant de estrogen, hER.

995

1000

O soluție a compusului care este testat este preparată în TD-O,3 cu 4% DMSO și 16% etanol. Estradiolul tritiat este dizolvat în TD-O,3 astfel încât concentrația finală în analiză este de 5 nM - hER-ul este, de asemenea, diluat cu TD-O,3, astfel, încât în fiecare eprubetă de analiză se află 4...10 μg de proteină totală. Utilizând plăci de microtitrate, fiecare incubat primește 50 μl de estradiol rece (legare nespecifică) sau soluția de compus, 20 μl de estradiol titrat și 30 μl de soluții hER. Fiecare placă conține în triplicat legare totală și concentrații variabile de compus. Plăcile sunt incubate peste noapte, la 4°C. Masa de reacție de legare este apoi terminată prin adăugarea și amestecarea a 100 ml de hidroxipatită 3% în 10 mM Tris, $\text{pH}=7,6$ și incubare, timp de 15 min, la 4°C. Amestecurile sunt centrifugate și peleta se spală de patru ori cu Triton 1% x 100 în 1 mM Tris, $\text{pH}=7,6$. Peletele de hidroxipatită se suspendă în Ecoscint A și se determină radioactivitatea utilizând beta scintigrafie. Se determină media tuturor punctelor rezultatelor triplicate (impulsuri pe minut, cpm). Legarea specifică se calculează scăzând cpm-ul nespecific (definit drept impulsuri care rămân după separarea amestecului de reacție conținând receptor recombinant, radioligand și

1005

1010

1015

exces de ligand nelegat) din totalul de cpm legat (definit drept impulsuri care rămân după separarea amestecului de reacție conținând receptor recombinant, radioligand). Potența compusului este determinată cu ajutorul determinărilor de IC₅₀ (concentrația unui compus necesară pentru a inhiba 50% din estradiolului tritiat legat specific). Legarea specifică în prezența unor concentrații variabile de compus este determinată și calculată cu procent de legare specifică a radioligandului total legat specific. Datele sunt reprezentate grafic ca procent de inhibare, de către compus (gradație lineară) față de concentrația de compus (gradație 10g).

Efectul asupra nivelurilor totale de colesterol

Efectul compușilor sin prezenta invenție asupra nivelurilor plasmatice de colesterol total se măsoară în următorul mod. Probele de sânge sunt colectate prin puncție cardiacă de la femelele anesteziate (S-D) de șobolan în vârstă de 4...6 luni care sunt ovariectomizate bilateral și tratate cu compus (10...1000 μg/kg/zi, de exemplu s.c. sau oral, timp de 28 de zile sau cu vehicol pe aceeași perioadă), sau sunt pseudo operate. Sângele este plasat într-un tub conținând 30 μl de EDTA 5% (10 μl EDTA/1 ml de sânge). După centrifugare, la 2500 rot/min, timp de 10 min, la 20°C, plasma este îndepărtată și depozitată în unități de analiză, la -20°C. Totalul colesterolului este determinat utilizând o trusă de determinare enzimatică standard de la Sigma Diagnostics (Procedura nr. 352).

Efect asupra obezității

Femelele de șobolan Sprague-Dawley, în vârstă de 10 luni, cântărind aproximativ 450 g, sunt pseudo-operate sau ovariectomizate (OVX) și tratate oral cu vehicol, 17 α etinil estradiol la 30 μg/kg/zi sau un compus de formula I în cantitate de (10...1000 μg/kg/zi, timp de 8 săptămâni. În fiecare subgrupă există 6...7 șobolani. În ultima zi a studiului, se determină compoziția corporală a tuturor șobolanilor utilizând absorptiometrie cu raze X cu energie duală (Hologic QDR-1000/W) echipat cu dispozitiv soft de scanare a întregului corp care arată proprietățile de masă a grăsimii corporale și de masă a corpului slab.

O descreștere a masei de grăsime corporală indică că agonistii de estrogen de formula I sunt utili pentru prevenirea și tratarea obezității.

Se înțelege că, compușii activi din punct de vedere fiziologic care au grupări hidroxi accesibile se administrează frecvent sub formă de esteri acceptabili din punct de vedere farmaceutic. Literatura privind astfel de compuși, cum ar fi, estradiol, oferă un număr mare de astfel de esteri. Compușii din această invenție nu fac excepție din acest punct de vedere, și pot fi administrați eficient ca ester, format la grupele hidroxi, exact așa cum se va aștepta un specialist în domeniu. Deși mecanismul nu a fost încă investigat, se crede că esterii sunt scindați metabolic în corp, și că prezentul medicament, care este forma administrată, este compusul hidroxi însuși. Este posibil, după cum se știe de mult timp în farmacie, să se ajusteze viteza sau durata acțiunii compusului prin alegerile adecvate ale grupelor esterice.

Anumite grupări esterice sunt preferate drept constituenți ai acestei invenții. Compușii de formula I pot conține grupări esterice în diverse porțiuni, așa cum a fost definit mai sus, unde aceste grupări sunt reprezentate ca: -COOR⁹, R⁹ este alchil C₁₋₁₄, cicloalchil C₁₋₃, fluoraldril C₁₋₃, cicloalchil C₅₋₇ alcoxi C₁₋₄, fenil sau fenil mono sau disubstituit cu alchil C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, nitro, clor, fluor sau tri (clor sau fluor) metil.

Sărurile de adiție de acid acceptabile din punct de vedere farmaceutic a compușilor din această invenție pot fi formate din compusul însuși, sau din oricare dintre esterii săi, și includ săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic care sunt utilizate adesea în farmaceutică. De exemplu, sărurile pot fi formate cu acizi anorganici cum ar fi acid clorhidric, acid bromhidric, acid iodhidric, acizi sulfonici incluzând agenți cum ar fi acizi naftalensulfonic, metansulfonic și toluensulfonic, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic, acid tartric, acid piro sulfuric, acid metanfosforic, acid succinic, acid formic, acid ftalic, acid lactic și alții asemenea, cei mai preferați fiind acid clorhidric, acid citric, acid benzoic, acid maleic, acid acetic, și acid propionic. În mod obișnuit se preferă administrarea unui compus din această invenție sub forma unei sări de adiție de acid, deoarece este obișnuit în administrarea unor produse farmaceutice care poartă o grupare bazică cum ar fi ciclul pirolidino.

Compușii din această invenție, așa cum au fost discutați mai sus, sunt administrați adesea sub forma unei sări de adiție de acid. Sărurile sunt formate în mod convenabil, după cum este bine cunoscut în chimia organică, reacționând compusul din această invenție cu un acid potrivit, cum ar fi cei descriși mai sus. Sărurile se formează rapid aziolând pur și simplu compusul dintr-o spălare acidă adecvată, ca etapă finală a sintezei. Acidul formator al sării este dizolvat într-un solvent organic adecvat, sau un solvent organic apos, cum ar fi, alcanol, cetonă sau ester. Pe de altă parte, dacă compusul din această invenție este dorit sub formă de bază liberă, este izolat dintr-o etapă finală de spălare bazică, conform practicii uzuale. O tehnică preferată pentru prepararea clorhidraților este să se dizolve forma de bază liberă într-un solvent adecvat și să se usuce soluția bine, cum ar fi, pe site moleculare, înainte de a barbota prin ea acid clorhidric gazos.

Doza de compus, din această invenție, care urmează a fi administrată la om este mai degrabă larg variabilă și este la liberă alegere a medicului curant. Trebuie notat că poate fi necesar să se ajusteze doza de compus atunci când este administrat sub formă de sare, cum ar fi un laurat, a cărui radical formator de sare are o greutate moleculară apreciabilă. Intervalul general al cantităților eficiente de administrare a compușilor este de la circa 0,05 mg/zi la circa 50 mg/zi. Un interval preferat de cantități este de la circa 0,25 mg/zi la 25 mg/zi. Desigur, adesea este practic să se administreze doza zilnică de compus în porțiuni, la ore diverse ale zilei. Totuși, în orice caz dat, cantitatea de compus administrat va depinde de factori, cum ar fi, solubilitatea componentei active, formularea utilizată și calea de administrare.

Calea de administrare a compușilor din această invenție nu este critică. Se știe că, compușii sunt absorbiți din tractul alimentar, și, astfel, în mod obișnuit se referă administrarea orală a compusului pentru rațiuni de conveniență. Totuși, compușii pot fi la fel de eficient administrați percuranal, sau ca supozitoare pentru adsorbția prin rect, dacă se dorește într-o situație dată.

Compușii din această invenție sunt administrați în mod uzual drept compoziții farmaceutice care sunt întruchipări noi și importante ale invenției din cauza prezenței compușilor. Toate tipurile uzuale de compoziții pot fi utilizate, incluzând tablete, tablete de mestecat, capsule, soluții, soluții parenterale, comprimate, supozitoare și suspensii. Compozițiile sunt formulate pentru a conține o doză zilnică, sau o fracțiune convenabilă de doză zilnică, într-o unitate de dozare, care poate fi o tabletă sau o capsulă unică sau un volum convenabil de lichid.

RO 116275 B

1110 Oricare dintre compuși pot fi formulați cu ușurință ca tablete, capsule și altele asemenea; se preferă să se prepare soluții din săruri solubile în apă, cum ar fi sarea clorhidrat.

În general, toate compozițiile sunt preparate conform metodelor uzuale în farmaceutică.

1115 Capsulele sunt preparate amestecând compusul cu un diluent adecvat și încărcând cantitatea potrivită de amestec în capsule. Diluanții uzuali includ substanțe pulverizate inerte, cum ar fi, amidon de multe feluri, celuloză pulbere, în special celuloză cristalină și microcristalină, zaharuri, cum ar fi, fructoză, manitol și sucroză, făini de grăunțe și pulberi similare comestibile.

1120 Tabletele sunt preparate prin comprimare directă, prin granulare umedă, sau prin granulare uscată. Formulările lor încorporează în mod uzual diluanți, lianți, lubrifianți și dezintegratori ca și compusul. Diluanții tipici includ, de exemplu, diverse tipuri de amidonuri, lactoză, manitol, caolin, fosfat sau sulfat de calciu, săruri anorganice, cum ar fi, clorură de sodiu și zahăr pudră. De asemenea, sunt utili derivații pulverulenți de celuloză. Lianții tipici pentru tablete sunt substanțe, cum ar fi, amidon, 1125 gelatină și zaharuri, cum ar fi, lactoză, fructoză, glucoză și altele asemenea. Gumele naturale și sintetice sunt, de asemenea, convenabile, incluzând gumă de acacia, algi nați, metilceluloză, polivinilpirolidină și altele asemenea. Ca lianți pot servi, de asemenea, polietilen glicolul, etilceluloza și ceruri.

1130 Un lubrifiant este necesar într-o formulare de tablete pentru a preveni ca tableta și poansonul să se înțepenească în matriță. Lubrifiantul este ales dintre solide alunecoase, cum ar fi, talc, stearat de calciu și magneziu, acid stearic și uleiuri vegetale hidrogenate.

1135 Agenții de dezintegrare de tablete sunt substanțe care se gonflează la umezire pentru a sparge tableta și a elibera compusul. Ei includ amidonuri, argile, celuloze, algi nați și gume. În particular, amidonuri de porumb și cartof, metilceluloză, agar, bentonită, celuloză de lemn, burete natural pulverizat, rășini schimbătoare de ioni, acid alginic, gumă de guar, pulpă de citrus chitru și carboximetilceluloză, de exemplu, pot fi utilizați ca și lauril sulfat de sodiu.

1140 Tabletele sunt adesea acoperite cu zahăr ca agent de gust și obturant, sau cu agenți protectori, formatori de film pentru a modifica proprietățile de dizolvare a tabletei. Compușii pot fi formulați, de asemenea, ca tablete de mestecat, utilizând cantități mari de substanțe plăcute la gust, cum ar fi, manitol în formulare, așa cum este bine stabilit acum în domeniu.

1145 Atunci când se dorește administrarea unui compus sub formă de supozitor, se pot utiliza bazele tipice. Untul de cacao este o bază tradițională pentru supozitor, care poate fi modificat prin adăugarea de ceruri pentru a ridica ușor punctul său de topire. De largă utilizare sunt bazele pentru supozitor cuprinzând, în particular, polietilen glicoli de diverse greutateți moleculare.

1150 Efectul compușilor poate fi întârziat sau prelungit printr-o formulare adecvată. De exemplu, o peletă care este solubilă încet a compusului poate fi preparată și aceasta este incorporată într-o tabletă sau capsulă. Tehnica poate fi îmbunătățită realizând pelete cu viteze diferite de dizolvare și umplând capsulele cu un amestec de pelete. Tabletele sau capsulele pot fi acoperite cu un film care rezistă la dizolvare pe o perioadă determinată de timp.

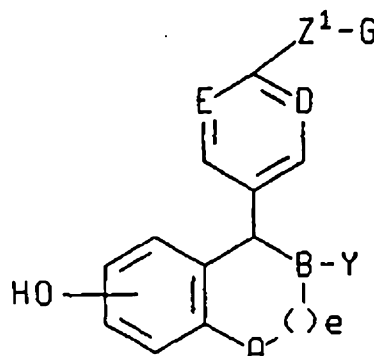
Chiar și preparatele parenterale pot fi făcute cu acțiune îndelungată, dizolvând sau suspendând compusul în ulei sau purtători emulsionabili care permit dispersarea sa numai cu încetul în ser.

1155

Revendicări

1160

1. Derivați de tetrahidronaftalen-2-ol, **caracterizați prin aceea că** prezintă formula generală I:



1165

1170

în care: A este CH_2 , B, D și E sunt CH și

Y este (a) fenil substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (b) naftil substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (c) cicloalchil C_3 - C_8 , substituit, eventual, cu 1...2 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (d) cicloalchenil C_3 - C_8 , substituit, eventual, cu 1...2 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (e) un heterociclu de 5 atomi conținând până la 2 heteroatomi aleși din grupul constând din: -O-, $-\text{NR}^2$ - și $-\text{S}(\text{O})_n$ -, substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; (f) un heterociclu de 6 atomi conținând până la 2 heteroatomi aleși din grupul constând din: -O-, $-\text{NR}^2$ - și $-\text{S}(\text{O})_n$ -, substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ; sau (g) un sistem bicilic constând dintr-un heterociclu cu 5 sau 6 atomi condensat cu un ciclu fenilic, respectivul heterociclu conținând până la 2 heteroatomi aleși din grupul constând din: -O-, $-\text{NR}^2$ -, NR^2 - și $-\text{S}(\text{O})_n$ -, substituit, eventual, cu 1...3 substituenți aleși, în mod independent dintre R^4 ;

1180

1185

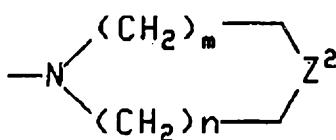
Z^1 este:

- (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) $-\text{OCHR}^2 \text{CHR}^3 -$ sau
 - (e) $-\text{SCHR}^2 \text{CHR}^3 -$;
- G este (a) $-\text{NR}^7 \text{R}^8$;

1190

1195

(b)



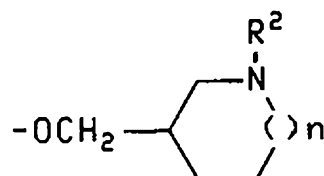
RO 116275 B

1200 în care: n este 0, 1 sau 2, m este 1, 2 sau 3, Z² este -NH-, -O-, -S- sau -CH₂-; condensat, eventual, la atomii de carbon adiacenți cu unul sau două cicluri fenilice și substituit, eventual, în mod independent la atomul de carbon cu unul până la trei substituenți și, eventual, în mod independent la azot cu un substituent adecvat din punct de vedere chimic ales dintre R⁴ sau

1205 (c) o amină biciclică conținând 5 până la 12 atomi de carbon, fie cu punte, fie condensată și substituită eventual cu 1-3 substituenți aleși în mod independent dintre R⁴,

Z¹ și G în combinație pot fi:

1210



1215

W este

(a) -CH₂-;

(b) -CH=CH-;

(c) -O-;

1220

(d) -NR²-;

(e) -S(O)_n-;

(f) O ;

- C -

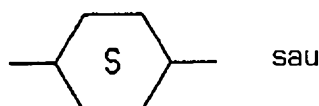
(g) -CR²(OH)-;

1225

(h) -CONR²-;

(i) -NR²CO-;

(j)



1230

(k) -C≡C-;

R este hidrogen sau alchil C₁-C₆; R² și R³ sunt în mod independent

(a) hidrogen;

(b) alchil C₁-C₄

R⁴ este

1235

(a) hidrogen; (b) halogen; (c) alchil C₁-C₆; (d) alcoxi C₁-C₄; (e) aciloxi C₁-C₄; (f) alchil(C₁-C₄)tio; (g) alchil(C₁-C₄)sulfinil; (h) alchil(C₁-C₄)sulfonil; (i) hidroxi alchil C₁-C₄; (j) aril alchil C₁-C₄; (k) -CO₂H; (l) -CN; (m) -CONHOR; (n) -SO₂NHR; (o) -NH₂; (p) alchil(C₁-C₄)amino; (q) dialchil(C₁-C₄)amino; (r) -NHSO₂R; (s) -NO₂; (t) -aril sau (u) -OH;

1240

R⁵ și R⁶ sunt în mod independent alchil C₁-C₈ sau formează împreună un carbociclu C₃-C₁₀;

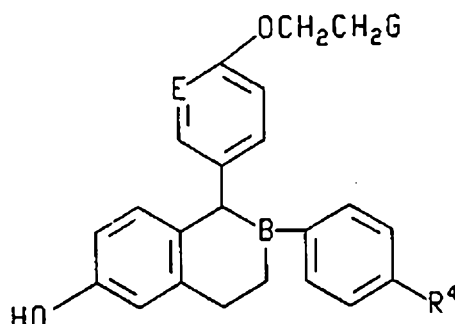
R⁷ și R⁸ sunt în mod independent: (a) fenil; (b) un carbociclu C₃-C₁₀ saturat sau nesaturat; (c) un heterociclu C₃-C₁₀ conținând până la 2 heteroatomi aleși dintre -O-, -N- și -S-; (d) H; (e) alchil C₁-C₆ sau (f) formează un ciclu de 3 la 8 atomi conținând azot cu R⁵ sau R⁶; R⁷ și R⁸ în formă lineară sau ciclică pot fi substituiți, eventual, cu până

1245

la 3 substituenți aleși în mod independent dintre alchil C_1 - C_6 , halogen, alcoxi, hidroxi și carboxi; un ciclu format din R^7 și R^8 poate fi condensat, eventual, la un ciclu fenilic; e este 0, 1 sau 2; m este 1, 2 sau 3; n este 0, 1 sau 2; p este 0, 1, 2 sau 3; q este 0, 1, 2 sau 3; precum și izomerii optici sau geometrici ai acestora; și săruri de adiție de acid, N-oxizi, esteri și săruri cuaternare de amoniu ale acestora, netoxici din punct de vedere farmacologic.

1250

2. Derivați, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** prezintă formula:



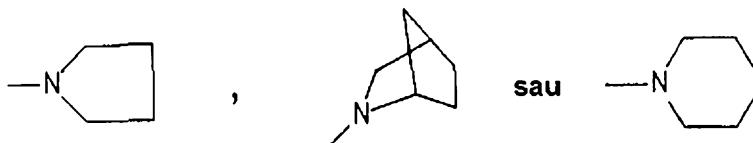
1255

1260

în care: G și R^4 au semnificațiile sus-menționate.

3. Derivați, conform revendicării 2, **caracterizați prin aceea că**, G este:

1265



4. Derivați, conform revendicării 3, **caracterizați prin aceea că**, R^4 este H, OH, F sau Cl.

1270

5. Derivați, conform revendicării 4, **caracterizați prin aceea că**, B și E sunt CH.

6. Derivați, conform revendicărilor 1...5, **caracterizați prin aceea că**, includ:

cis-6-fenil-5-[4-(2-pirolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

trans-6-fenil-5-[4-(2-pirolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[6-(2-pirolidin-1-il-etoxi)piridin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

cis-6-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirolidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

cis-6-(4'-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

1275

1280

7. Compoziție farmaceutică, **caracterizată prin aceea că**, cuprinde un derivat cu formula I, definit în revendicarea 1, într-o cantitate eficientă terapeutic, în asociere cu un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic și se administrează ca agonisti/antagonisti de estrogeni, pentru tratarea sau prevenirea osteoporozei, bolilor cardiovasculare, hipercolesterolemiei, bolilor prostatice sau obezității.

1285

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Marin Elena**

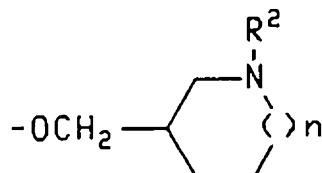


1200 în care: n este 0, 1 sau 2, m este 1, 2 sau 3, Z^2 este -NH-, -O-, -S- sau -CH₂-; condensat, eventual, la atomii de carbon adiacenți cu unul sau două cicluri fenilice și substituit, eventual, în mod independent la atomul de carbon cu unul până la trei substituenți și, eventual, în mod independent la azot cu un substituent adecvat din punct de vedere chimic ales dintre R⁴ sau

1205 (c) o amină biciclică conținând 5 până la 12 atomi de carbon, fie cu punte, fie condensată și substituită eventual cu 1-3 substituenți aleși în mod independent dintre R⁴,

Z¹ și G în combinație pot fi:

1210



1215 W este

- (a) -CH₂-;
- (b) -CH=CH-;
- (c) -O-;
- (d) -NR²-;

1220 (e) -S(O)_n-;

(f) O ;

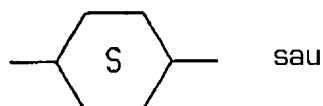


(g) -CR²(OH)-;

1225 (h) -CONR²-;

(i) -NR²CO-;

(j)



sau

1230 (k) -C≡C-;

R este hidrogen sau alchil C₁-C₆; R² și R³ sunt, în mod independent

- (a) hidrogen;
- (b) alchil C₁-C₄

R⁴ este

1235 (a) hidrogen; (b) halogen; (c) alchil C₁-C₆; (d) alcoxi C₁-C₄; (e) aciloxi C₁-C₄; (f) alchil(C₁-C₄)tio; (g) alchil(C₁-C₄)sulfinil; (h) alchil(C₁-C₄)sulfonil; (i) hidroxi alchil C₁-C₄; (j) aril alchil C₁-C₄; (k) -CO₂H; (l) -CN; (m) -CONHOR; (n) -SO₂NHR; (o) -NH₂; (p) alchil(C₁-C₄)amino; (q) dialchil(C₁-C₄)amino; (r) -NHSO₂R; (s) -NO₂; (t) -aril sau (u) -OH;

1240 R⁵ și R⁶ sunt în mod independent alchil C₁-C₈ sau formează împreună un carbociclu C₃-C₁₀;

R⁷ și R⁸ sunt în mod independent: (a) fenil; (b) un carbociclu C₃-C₁₀ saturat sau nesaturat; (c) un heterociclu C₃-C₁₀ conținând până la 2 heteroatomi aleși dintre -O-, -N- și -S-; (d) H; (e) alchil C₁-C₆ sau (f) formează un ciclu de 3 la 8 atomi conținând azot

1245 cu R⁵ sau R⁶; R⁷ și R⁸ în formă lineară sau ciclică pot fi substituiți, eventual, cu până