

2962/94



NYOMDAPÉLDÁNY

~~59.392/SZE~~

K I V O N A T

ELJÁRÁSOK SZÉRUM KOLESZTERIN SZINT CSÖKKENTÉSÉRE

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 10. 13.

Elsőbbsége: 1993. 10. 15. (08/138,823),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás egy gyógyszerkészítmény előállítására, amely tartalmazza a gyakorlatban ismert módon előállított, alábbi képlet szerinti vegyületnek:

R lehet az $-O-SO_2-R_b$ képlet szerinti csoport, ahol R_b alkil, vagy aril;

vagy R lehet karbamoiloxi, ahol a nitrogén egyszer, vagy kétszer alkillal szubsztituált; vagy R lehet a $-O-C(O)R_c-O$ -alkil képlet szerinti csoport, ahol R_c kötés, vagy alkaneidil;

R_1 lehet halogén, alkil, vagy szubsztituált alkil, illetve szubsztituált, vagy nem szubsztituált cikloalkil, vagy szubsztituált, vagy nem szubsztituált cikloalkenil;

R_2 lehet O, vagy CH_2 ;

R_3 lehet CH_2 , vagy $(CH_2)_2$;

R_4 lehet CH_2 , vagy egy kötés; és

R^5 lehet amino csoport, egyszer, vagy kétszer alkillal szubsztituált nitrilo; vagy egy N-heterociklusos gyűrű, amely kívánság szerint a gyűrűben egy másik, az N, O, vagy S közül valamelyik heteroatomot tartalmaz; vagy gyógyszergyártásban szokásos sójának, vagy oldatának elegyítését megfelelő hordozóanyagokkal, és végül az elegy szérum koleszterin szint csökkentésére alkalmas gyógyszerkészítménnyé való alakítását.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

59.392/SZE

Magyarországi Személyes
Közvetítő Iroda
1051 Budapest, József u. 10.
Telefon: (06) 1-266-1664

ELJÁRÁSOK SZÉRUM KOLESZTERIN SZINT CSÖKKENTÉSÉRE ALKALMAS
2-ARÓIL-BENZOTIOFÉN SZÁRMAZÉKOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYSZER-
KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS ELBÁLI ÍTMÉNYEKRE
Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

BRYANT Henry Uhlman,

GRESE Timothy Alan,

INDIANAPOLIS, Indiana, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 10. 13.

Elsőbbsége: 1993. 10. 15. (08/138,823),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK



Minden emlős sejtnak szüksége van koleszterinre mint a sejtmembrán összetevőjére és nem szterol anyagcsere-végtermékek előállításához. Koleszterin szükséges továbbá a szteroid hormonok szintéziséhez. A koleszterin ugyanazon tulajdonsága, amely hasznossá teszi a sejtmembrán felépítésében, -nevezetesen a vízben való oldhatatlanság- teszi egyúttal potenciálisan életveszélyessé. A rossz helyen, például egy artéria falában felhalmozódó koleszterin nehezen távolítható el és jelenléte érelmeszesedések kialakulásához vezet. Az alacsony denzitású lipoproteinekkel kapcsolt szérumban koleszterin koncentrációjának az emelkedéséről kimutatták, hogy egyik fő összetevője az érelmeszesedés kialakulásának és előrehaladásának.

Emlősökben a szérumban lipoproteint a koleszterin együtt alkotja koleszteril észterekkel, trigliceridekkel, foszfolipidekkel és apoproteinekkal. A szérumban-, vagy plazma-lipoproteint számos frakció alkotja. A plazma-lipoproteinek fő frakcióit, vagy osztályait a nagyon alacsony denzitású lipoprotein (VLDL), az alacsony denzitású lipoprotein (LDL), a közepes denzitású lipoprotein (IDL), és a magas denzitású lipoprotein (HDL) képezi. Ezek az osztályok méretüket, sűrűségüket, a magban a trigliceridek és koleszteril észterek viszonylagos arányát, valamint a felületen található apoproteinek természetét tekintve különböznek egymástól.

Emlősökben a szérumban koleszterin külső táplálék forrásokból, valamint belső szintézisből származik. A koleszterin belső szintézisében enzimatikusan katalizált reakciók és szabályozó mechanizmusok összetett sorozata játszik szerepet, amelyet általában mevalonát anyagcsere-útnak nevezünk. A sejtek a mevalonát szintézis szabályozásánál összetett feladatot oldanak meg, mivel a

koleszterin, a mevalonát anyagcsere fő végterméke a plazma alacsony denzitású lipoproteinjéből származik, amely a sejtbe részben receptor által közvetített endocitózissal jut, részben a sejtben képződik. A mevalonát szintézis folyamatosságának biztosítása érdekében minden sejtnek úgy kell fenntartania a külső és belső források közti egyensúlyt, hogy egyidejűleg elkerülje a szterol túlzott felhalmozódását. Ezt az egyensúlyt legalább két, a mevalonát szintézisben egymást követő enzim, a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) szintetáz, és a HMG-CoA reduktáz, valamint az LDL receptorok visszajelentő szabályozással érik el. LDL hiányában az emlős sejtekben a két enzim nagy aktivitással működik, így mevalonátot szintetizálnak a koleszterin, valamint a nem-szterol termékek előállítására céljából. Külső forrásokból származó LDL jelenlétében a HMG-CoA szintetáz és reduktáz aktivitása csökken és a sejtek kisebb mennyiségű mevalonátot állítanak elő a nem-szterol végtermékek céljára.

Bőséges mennyiségű bizonyíték utal arra, hogy a hiperlipoproteinémia kezelése megszünteti, vagy megelőzi az érrelmeszesedéssel járó komplikációkat. A normális testsúlyt fenntartó és a plazmában a lipidek szintjét minimalizáló diétán felül a kezelési stratégiákhoz tartozik a hiperlipoproteinémiát súlyosbító faktorok kiküszöbölése és olyan gyógyhatású anyagok adagolása, amelyek vagy a lipoproteinek képződésének csökkentésével, vagy a plazmából való eltávolításuk hatékonyságának növelésével csökkentik a plazma lipoproteinek koncentrációját.

A hiperkoleszterinémia kezelésére jelenleg rendelkezésre álló legígéretesebb gyógyszer csoport a belső koleszterin szintézis sebességét korlátozó enzim, a HMG-CoA reduktáz gátlásán keresztül hat. Az ebbe az csoportba tartozó gyógyszerek kompetitív módon gátolják az enzim aktivitását. Ez csökkenti a koleszterin belső

szintézisét és normális homeosztatikus működések mellett a sejtek LDL receptorokon át plazma koleszterint vesznek fel a sejten belüli koleszterin egyensúly helyreállítására.

A test egyéb sejtjeihez viszonyítva a májsejtek kritikus szerepet töltenek be a koleszterin homeosztázis fenntartásában, részben az LDL előanyagainak kibocsátásán keresztül, részben a szérumból receptor közvetítette LDL felvételen keresztül. Úgy tűnik, hogy mind ember-, mind állat-modellekben fordított korreláció van a máj LDL receptorai és az LDL-hez kapcsolt szérum koleszterin szint között. A magasabb májsejt receptor szám általában alacsonyabb LDL-hez kapcsolt szérum koleszterin szintet eredményez. A májsejtekbe jutott koleszterin koleszterin-észterként raktározódhat, epesavakká alakulhat és az epevezetékbe juthat, vagy egy oxikoleszterin raktárba kerülhet. Feltételezhetően ez az oxikoleszterol raktár játszik szerepet mind az LDL receptor génjeinek, mind a koleszterin szintézis anyagcsereút enzimjeinek végtermék szintű repressziójában.

Ismeretes, hogy az LDL receptorok átíródása represszált a sejtek feleslegben, valószínűleg oxikoleszterin formájában levő koleszterin készlete esetén. Ezért a szterol végtermék represszióért az LDL receptor promoter régiójában található, szterol szintre reagáló elemként ismert DNS szekvencia tűnik felelősnek. Ezt az elemet alaposan tanulmányozták [Brown, Goldstein és Russel, 4,745,060 sz., valamint 4,935,363 sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírások], és úgy tűnik, hogy az LDL receptort kódoló régiótól 5' irányban található és 16 bázispárból álló szekvenciát tartalmaz. A szterol szintre reagáló elem inszertálható olyan génekbe, amelyek egyébként nem reagálnak koleszterinra, így a szterol végtermék represszió jelensége átvihető a kiméra génre. Ennek a represszióknak a pontos mechanizmusa nem ismert. Számos

bizonyíték van azonban arra, hogy a koleszterin bioszintézisben szerepet játszó poláris köztitermékek és természetben előforduló, valamint szintetikus hidroxiszterolok represszálják a szterol szintre reagáló elemet tartalmazó géneket.

Feltételezték, hogy egy hidroxiszterol kötő protein tölti be a receptor szerepét. Ha a receptor egy oxiszterolhoz kötődik, az egy olyan mechanizmuson át hat a szterol szintre reagáló elem átíródásának szabályozására, amely hasonló a szteroid hormon receptor szuper gén család tagjainak működéséhez.

Olyan társadalmakban, ahol a szív koszorúsér megbetegedés súlyos egészségügyi gondot jelent, a betegség előfordulási aránya feltűnően alacsonyabb nőkben, mint férfiakban. Ez különösen érvényes fiatalabb korosztályokra, például a 35-44 éves kor közötti férfiakra és nőkre.

A plazma lipoprotein anyagcserét általában befolyásolja az ivarmirigyekből származó keringő szteroidok koncentrációja. A gonadális állapot megváltozásának, vagy külső ivari szteroidok adagolásának következtében beálló szérum ösztrogén és androgén koncentrációk változásai összefüggésben vannak a szérum lipoprotein szint változásaival. Az ösztrogének és androgének által kiváltott változások általában alátámasztják azt a feltevést, hogy a lipoproteinek tekintetében fennálló nemi különbségeket a férfiak és nők közti hormonális különbségek hozzák létre. A gonadális szteroidok és plazma lipoprotein szint közti általánosan elfogadott kapcsolat szerint az androgének csökkentik a HDL koncentrációt és növelik az LDL koncentrációt, így hozzájárulnak a férfiakban megfigyelt, a nőkhöz képest alacsony HDL és magas LDL szinthez. Az ösztrogének feltehetően fordított hatással vannak a lipoproteinekre; vagyis, a HDL-t emelik és az LDL-t csökkentik. Ezek a lipoprotein koncentráció tekintetében fennálló

nemi szteroidok által kiváltott különbségek vélhetőleg hozzájárulnak nőkben a szív-ér eredetű megbetegedések férfiakhoz viszonyított alacsonyabb előfordulási arányához. A menopauzát követően a nőkben az ösztrogének védő hatása kiesik, és a szív-ér eredetű betegségek előfordulási aránya a férfiaknál található szinthez közelít. Azoknál a menopauzán túl levő nőknél, akik ösztrogén kezelésben részesülnek, általában alacsonyabb a szív-ér eredetű betegségek aránya, mint a hasonló korú, ösztrogént nem szedő nőknél. Az ösztrogén, különösen szájon át adagolva csökkenti a plazma LDL szintjét, és növeli a HDL szintet.

Az a mechanizmus, mely révén az ösztrogén csökkenti az LDL szintet és emeli a HDL szintet, nem ismert. Általában, egy lipoprotein plazma koncentrációjának változását okozhatja a szintézis, vagy a lebontás ütemének megváltozása. Az ösztrogén csökkentheti például az LDL szintet az LDL plazmából való kiürülésének fokozásán keresztül, mivel az ösztrogén az állatokban növeli a májban található LDL receptorok számát. Bár az ösztrogén, még igen alacsony mennyiségben adagolva is jótékony hatással van a szérum LDL szintre, a hosszú távú ösztrogén kezelésnek számos különböző elváltozásban szerepet tulajdonítanak, beleértve a méhrák, és feltehetően a mellrák kialakulásának nagyobb kockázatát, amely sok nőt ennek a kezelésnek az elkerülésére készítet. A napjainkban javasolt kezelési módok, amelyek például progeszteron és ösztrogén kombinációjának adagolásával igyekeznek csökkenteni a rák kockázatát, a betegekben rendszeres vérzést váltanak ki, amely a legtöbb idősebb nő számára elfogadhatatlan. Ezenkívül a progeszteronnak ösztrogénnel való kombinációja úgy tűnik, hogy tompítja az ösztrogén szérum koleszterin szintet csökkentő hatását. Az ösztrogén kezeléssel járó jelentős nemkívánatos hatások alátámasztják a hiperkoleszterinémia kezel-

ésére szolgáló olyan egyéb kezelési módok kidolgozásának szükségességét, melyek a szérumban az LDL-re a kívánt hatást fejtik ki, azonban nem járnak nemkívánatos hatásokkal.

Azok a próbálkozások, amelyek ezt az igényt olyan, közismerten antiösztrogéneknek nevezett vegyületek alkalmazásával kísérelték meg kielégíteni, amelyek kölcsönhatásba lépnek az ösztrogén receptorral, és/vagy az úgynevezett antiösztrogén kötőhelyhez (AEBS) kötődnek, mérsékelt sikerrel jártak, talán mert ezek a vegyületek kevert agonista/antagonista hatást fejtenek ki. Ugyanis, bár ezek a vegyületek megakadályozhatják az ösztrogénnek a receptorral való kölcsönhatását, maguk a vegyületek ösztrogén-szerű hatást válthatnak ki az ösztrogén receptorokkal rendelkező szövetekben, például a méhben. Ezért néhány antiösztrogén, például a Tamoxifen ugyanazokat a hátrányos hatásokat váltja ki, mint amelyek az ösztrogén kezeléssel kapcsolatosak.

A találmány tárgyát a szérumban az LDL szint csökkentésére alkalmazható olyan eljárások képezik, amelyek mentesek az ösztrogén kezeléssel kapcsolatos káros hatásoktól, ezért alkalmasak a hiperkoleszterinémia hatékony és elfogadható kezelésére.

A találmány tárgyát képezik szérumban a koleszterin szint csökkentésére szolgáló eljárások, amelyek tartalmazzák az ilyen kezelésre szoruló embernek az I. képlet szerinti vegyület adagolását, ahol R lehet hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, a $-O-C(O)-R_a$ képlet szerinti csoport, ahol R_a hidrogénatom, vagy aminocsoport, halogénatom, karbonil-, 1-6 szénatomos alkoxikarbonil-, 1-7 szénatomos alkanoil-, karbamoil- és/vagy arilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R_a lehet arilcsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkenilcsoport; vagy R_a lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szén-



atomos alkoxicsoporttal, és/vagy halogénatommal szubsztituált arilcsoport; vagy R_a -O-aril csoport, az említett arilcsoport lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal és/vagy halogénatommal szubsztituált, vagy

R lehet az $-O-SO_2-R_b$ képlet szerinti csoport, ahol R_b lehet 1-6 szénatomos alkil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált arilcsoport;

vagy R lehet karbamoiloxicsoport, ahol a nitrogénatom egyszer, vagy kétszer 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált;

vagy R lehet a $-O-C(O)R_c-O-$ (1-6 szénatomos alkil) képlet szerinti csoport, ahol R_c kötés, vagy 1-6 szénatomos alkándiilcsoport;

R_1 halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 1-7 szénatomos alkilcsoport, illetve szubsztituált, vagy nem szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-, vagy szubsztituált, vagy nem szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkenilcsoport;

R_2 lehet O, vagy CH_2 ;

R_3 lehet CH_2 , vagy $(CH_2)_2$;

R_4 karbonilcsoport, CH_2 , vagy egy kötés; és

R_5 lehet aminocsoport, egyszer, vagy kétszer 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált nitrilcsoport; vagy egy N-heterociklusos gyűrű, amely adott esetben a gyűrűben egy másik, az N, O, vagy S közül valamelyik heteroatomot tartalmaz; vagy gyógyszergyártásban szokásos sójának vagy oldatának adagolását.

Az I képlet szerinti vegyület ismertetésénél használt általános vegyi meghatározások a szokásos jelentéssel rendelkeznek. Az "alkil" meghatározás önmagában, vagy másik szubsztituens részeként a megadott számú szénatomot, például metil, etil, propil, illetve izopropil, vagy magasabb szénatom számú homológjait és ha jelölt, azok izomerjeit tartalmazó egyenes, vagy elágazó láncú

alkilgyököt jelöl.

Az "alkoxi" meghatározás a megadott szénatomszámmal rendelkező, egy oxigénatommal kapcsolódó alkilcsoportot jelöl, például metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, és hexiloxi csoportokat, valamint elágazó láncú szerkezetű csoportokat, például izopropoxi és izobutoxi.

Az "1-7 szénatomos" meghatározás egy $-O-C(O)-R_a$ csoportot jelöl, ahol R_a hidrogén, vagy 1-6 szénatomos alkil és lehet formiloxi, acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi és hasonló, vagy lehetnek elágazó lácú izomerek, mint például 2,2-dimetilpropanoiloxi, és 2,3-dimetilbutanoiloxi.

Abban az esetben, ha R az $-O-C(O)-R_c-O-$ (1-6 szénatomos alkil) képlet szerinti csoport, ez lehet például metoxikarboniloxi, etoxikarboniloxi, propoxikarboniloxi, butoxikarboniloxi, metoxiacetoxi, metoxipropanoiloxi, metoxibutanoiloxi, metoxipentanoiloxi, metoxihexanoiloxi, etoxiacetoxi, etoxipropanoiloxi, etoxibutanoiloxi, etoxipentanoiloxi, etoxihexanoiloxi, propoxiacetoxi, propoxipropanoiloxi, propoxibutanoiloxi, és hasonló.

Arilcsoport lehet fenil-, naftil-, tienil-, vagy furilcsoport, amennyiben mindegyik csoport szubsztituátlan, vagy hidroxillal, halogénnel, 1-3 szénatomos alkilal, vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituált.

A "halogén" meghatározás jelentése klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom. Abban az esetben, ha R^5 egy N-heterociklusos gyűrű, amely kívánság szerint az említett gyűrűben egy másik, az N, O, vagy S közül valamelyik heteroatomot tartalmazza, és amely lehet pirrolidino, piperidino, hexametilénimino, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 3-metilpirrolidinil, 3-metil-piperidinil, 4-hidroxi-piperidinil, 4-metilpiperazinil, 4-etilpiperazinil, 2,3-



dihidroindolil, és 1,2 3,4-tetrahidroizokinolil. A nitrogén atomot tartalmazó heterociklusos gyűrű általában 5-6 tagú gyűrű.

Szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil és szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkenil olyan 1-6 szénatomos alkillal, hidroxilal, $-O-C(O)R_a$ -al szubsztituált csoportokat jelöl, ahol R_a az előbbieken meghatározott, és/vagy oxo csoport. Ilyen példák a 3-metilciklopentil, 3-hidroxi ciklopentil, 2-metilciklohexil, 3-metilciklohexil, 4-metilciklohexil, 4-acetoxi ciklohexil, 4-benzoiloxi ciklohexil, 4-oxo ciklohexil, és 2-metil cikloheptil.

A fenti 1. képlet által jelölt találmány szerinti vegyületek fajlagos példái lehetnek a következők:

(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il) [4-[2-[1-4-metil-piperazinil]]-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[2-[1-(3-metil-pirrolidinil)]]-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[2-[N-tiomorfolinil]]-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-metánszulfoniloxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[2-[1-piperidinil]]-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-[N-morfolinil]]-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-ciklooktilbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-piperidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-ciklododecilbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-pirrolidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon,

[6-hidroxi-2-(2-metilciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[2-(di-metil-amino)]-etoxi]-fenil]-metanon,

[6-hidroxi-2-(4-hidoxiciklohexil)benzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-pirrolidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon,

[6-hidroxi-2-(4-hidoxiciklohexil)benzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-



-homopiperidinil)-etoksi]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-(dietyl-amino)-etoksi]-
-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-homopiperidi-
nil)-etoksi]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-sec-butylbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-piperidinil)-
-etoksi]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[3--(dimetil-amino)-
-propoksi]-fenil]-metanon,
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il) [4-[3-(1-
-piperidinil)-propoksi]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il) [4-[3-(1-
-piperidinil)propoksi]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[2-
(dietyl-karbamoil)-etil]-fenil]-metanon,
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-
-piperidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il) [4-[2-(1-
-piperidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[3-(1-homopiperidi-
nil)propil]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il) [4-[3-(N-
morfolinil)propil]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il) [4-[3-(1-
pirrolidinil)propil]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il) [4-[3-(1-
pirrolidinil-karbonil)propil]-fenil]-metanon,
[6-hidroxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il) [4-[3-(1-pipe-
ridinil-karbonil)propil]-fenil]-metanon,
(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il) [4-[4-(1-

piperidinil)butil]metanon, és
 (6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il) [4-[4-(1-
 pirrolidinil)butil]-fenil]-metanon.

A találmány tárgyát az a felfedezés képezi, hogy az 1. képlet szerinti vegyület alkalmazható a szérum koleszterin szint csökkentésére. A találmány szerinti kezelési eljárást a gyakorlatban a szérum koleszterin szint csökkentésére szoruló embernek az 1. képlet szerinti vegyület szérum koleszterin szintet hatékonyan csökkentő dózisának, illetve annak a gyógyszergyártásban elfogadott sójának, vagy oldatának adagolásával végezzük. A találmány szerinti eljárás szükség szerint alkalmazható mind gyógykezelést, mind megelőzést szolgáló kezelésre. Általában, a vegyület a szokásos kötőanyagokkal, hígítóanyagokkal, vagy hordozóanyagokkal formulázható és tablettává tömöríthető, vagy formulázható szokásos szájon át történő adagolásra elixírként, vagy oldatként, vagy adagolható izomba adva, vagy intravénás úton. A vegyületek bőrön át is adagolhatók.

Az 1. léplet szerinti vegyületeknek emberben csökkenteniük kell a szérum koleszterint. Magas szérum koleszterin szintet különböző állapotok és elváltozások okozhatnak, például az endogén ösztrogén hiánya, amint az nőkben természetes, sebészeti, vagy egyéb folyamatok következtében a menstruáció megszűnését követően bekövetkezik, valamint az ivarmirigyek fejlődési zavarokban szenvedő betegeknél történik.

A találmány szerinti eljárás kiterjed az 1. képlet szerinti vegyület és ösztrogén egymástól független, vagy kombinációban történő adagolására. A találmány szerint az ösztrogén elnevezés bármely olyan vegyületre vonatkozik, amely megközelíti a természetesen előforduló molekula aktivitási körét, és amely alatt szokásosan 17-béta ösztradiolt értünk. Ilyen vegyületek például

ösztriol, ösztron, etinil-ösztadiol, Premarin (egy kereskedelemben hozzáférhető, természetes forrásokból izolált konjugált ösztrogéneket tartalmazó készítmény, Ayerst) és hasonlóak.

A találmány szerinti eljárásoknál alkalmazott mindegyik vegyület szokásos, vagy azoknak megfelelő eljárásokkal előállítható, például a 4.133.814 sz., 4.418.068 sz., valamint a 4.380.635 sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban részletesen ismertetett eljárásokkal, amelyeket irodalmi helyekként mellékelünk. Szükségessé válhatnak a fenti eljárások módosításai az adott szubsztituensek reaktív működésének kifejtésére. Ilyen módosítások nyilvánvalóak, és könnyen hozzáférhetőek a gyakorlatban járatos személy számára.

A találmány szerint a fent említett 1. képlet szerinti vegyület, vagy annak sója előállítható például (a) az alábbi képlet szerinti vegyület

(2)

(ahol R_{11} hidrogén atom, vagy kis szénatom számú alkilcsoport, és R_1 a fentiekben meghatározottal azonos) reagáltatását a következő képlet szerinti vegyülettel

(3)

(ahol X_1 és X_2 mindegyike halogén atom és R_2, R_3 , valamint R_4 azonos a fentiekben meghatározottal), majd az így kapott vegyületet, amelyet az alábbi képlet fejez ki,

(4)

(ahol $R_{11}, R_1, R_2, R_3, R_4$, valamint X_2 azonos a fentiekben meghatározottal), reagáltatjuk az R_5 szerinti csoporttal, vagy (b) a fenti 2. képlet szerinti vegyületet reagáltatjuk az alábbi képlet szerinti vegyülettel

(5)

és azután (c) az így kapott, alábbi képlet szerinti vegyületben

található R₁₁ gyűrűt

(5)

sükség szerint egy olyan karbamoiloxi csoporttá alakítjuk, amely szubsztituálatlan, vagy egy hidroxil csoporttal, egy aciloxil csoporttal, vagy egy N,N-di- alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal szubsztituált, majd az így nyert vegyületet szükség szerint sóvá alakítjuk.

A fenti eljárás 1. lépése (a) a 2. képlet szerinti vegyületnek a 3. képlet szerinti vegyülettel való reagáltatása.

Ez a reakció egy már ismert, Friedel-Crafts féle acilezési reakció szerint végezhető. Pontosabban, végezhető egy inert szerves oldószerben (például diklórometán, 1,2-diklóretán, kloroform, vagy egyéb ilyen halogénezett szénhidrogén; benzén, klorbenzén, vagy egyéb ilyen aromás szénhidrogén; petróleum éter, hexán, vagy egyéb ilyen alkén; vagy nitrobenzén, nitrometán, vagy más nitroszénhidrogén) és egy katalizátor jelenlétében (például alumínium-klorid, alumínium-bromid, cink-klorid, bórt trifluorid, titán-tetraklorid, ón-klorid, vagy más ilyen Lewis sav). A reakció hőmérséklete általában körülbelül szobahőmérséklettől a reakcióelegy reflux hőmérsékletéig terjedő tartományba esik és előnyösen szobahőmérséklettől 100 °C-ig terjedő hőmérsékleti tartományban van.

Ami a fenti 3. képlet szerinti vegyület felhasznált mennyiségének a 2. képlet szerinti vegyülethez viszonyított arányát illeti, előnyös esetben a 2. képlet szerinti vegyület egy mól mennyiségére számítva a 3. képlet szerinti vegyületből legalább egy mól, és előnyösen 1,1-5 mól mennyiséget használunk.

A felhasznált katalizátor mennyiségét illetően a 2. képlet szerinti vegyület egy mól mennyiségére számítva a katalizátorból szokásosan legalább 1 mól, és előnyösen körülbelül 1,5-10 mól

mennyiséget használunk.

Ez a reakció a fenti 6. képlet szerinti vegyületet eredményezi, és ezt a vegyületet ezután az (R⁵) aminnal reagáltatjuk.

A fenti 4. képlet szerinti vegyület és az (R⁵) amin közti reakció általában végbemehet oldószer mentes közegben, vagy egy inert oldószerben, (mint például etil éter, tetrahidrofurán, dioxán, vagy más ilyen éter; dimetilformamid, dimetilacetamid, vagy más ilyen amid; benzén, tulén, vagy más ilyen aromás szénhidrogén; vagy dimetil-szulfoxid). A reakció hőmérséklete rendszerint szobahőmérséklet és a reakcióelegy reflux hőmérséklete között van, és előnyösen 35 °C és a reakcióelegy reflux hőmérséklete közé eső tartományban van.

Ami az (R⁵) amin felhasznált mennyiségének a fenti 4. képlet szerinti vegyülethez viszonyított arányát illeti, előnyös esetben az 4. képlet szerinti vegyület egy mól mennyiségére számítva az (R⁵) aminből legalább egy mól, és szokásosan 1,5-10 mól mennyiséget használunk. Abban az esetben, ha a reakciót oldószer mentes közegben végezzük, az (R⁵) amin feleslegben alkalmazható, és egyúttal oldószerként is szolgálhat.

A fenti reakciót előnyösen egy dezoxidáló szer jelenlétében végezzük, mint például piridin, trietilamin, vagy egyéb ilyen szerves bázis, vagy kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, vagy más ilyen szervetlen bázis, de általában az amint feleslegben használjuk, és az szolgál dezoxidáló szerként is.

A fenti (b) eljárás szerint a 2. képlet szerinti vegyületet a 6. képlet szerinti vegyülettel reagáltatjuk.

A reakció ugyanúgy végezhető, mint a fent ismertetett (a) eljárásban a 2. képlet szerinti vegyület és a 3. képlet szerinti vegyület közti reakció.

Ez egy olyan vegyületet eredményez, ahol a találmány tárgyát képező 1. képlet szerinti vegyületben R hidrogén atom, vagy egy alacsony szénatomszámú alkilcsoport, például a 6. képlet szerinti vegyületet, és ez a vegyület kívánt esetben az a 1. képlet szerinti vegyületté alakítható, amelyben R egy szubsztituálatlan, vagy hidroxil csoporttal, egy aciloxil csoporttal, vagy egy N,N-di-alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal szubsztituált karbamoiloxil csoport.

Az 1. képlet szerinti vegyületté való átalakítás, amelyben R egy hidroxil csoport, végezhető oly módon, hogy a 6. képlet szerinti vegyületet, amelyben R₁₁ egy alacsony szénatomszámú alkil, egy dezalkilizációs reakciónak vetjük alá.

Ez a dezalkilizációs reakció általában végezhető egy inert oldószerben (mint például diklórometán, kloroform, vagy egyéb ilyen halogénezett szénhidrogén; vagy benzén, toluén, vagy egyéb ilyen aromás szénhidrogén) való kezeléssel mind etán-tiol, dime-til-szulfid, vagy egyéb kénvegyület, mind alumínium-klorid, bórt-trifluorid, vagy más ilyen Lewis sav jelenlétében és előnyösen a reakcióelegy reflux hőmérsékletére való melegítés mellett.

Az olyan 1. képlet szerinti vegyületté való átalakítás, amelyben R egy aciloxil csoport, könnyen elvégezhető az olyan 1. képlet szerinti vegyület acilozásával, amelyben R egy hidroxil csoport, oly módon, hogy például ismert eljárás szerint piridinben egy acil-halogeniddel reagáltatjuk.

Az olyan 1. képlet szerinti vegyületté való átalakítás, amelyben R egy szubsztituálatlan, vagy N,N-di-alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal szubsztituált karbamoiloxil csoport, szintén könnyen elvégezhető oly módon, hogy az olyan 1. képlet szerinti vegyületet, amelyben R egy hidroxil csoport, például piridinben egy szubsztituált, vagy szubsztituálatlan karbamoil-

kloriddal reagáltatjuk.

A találmány szerinti 1. képlet szerinti vegyületekből más eljárás szerint ugyancsak előállítható egy olyan vegyület, amelyben R4 -CH₂-, amennyiben a vegyületet az alábbi képlettel fejezhetjük ki

(7)

A 7. képlet szerinti vegyület redukálását végezhetjük például tetrahidrofuranban, dioxánban, vagy egyéb ilyen oldószerben litium-aluminium hidriddel való kezeléssel melegítés és reflux mellett. Az így kapott alábbi képlet szerinti vegyület oxidálását

(8)

könnyen elvégezhetjük például a fenti vegyület króm-trioxiddal való kezelésével piridinben.

Abban az esetben, ha a találmány szerinti 1. képlet szerinti vegyületben R1 cikloalkilcsoport, vagy hidroxil csoporttal szubsztituált cikloalkenil csoport, a vegyület előállítható oly módon, hogy az olyan 1. képlet szerinti vegyületet, amelyben R1 cikloalkilcsoport, vagy egy oxo csoporttal szubsztituált cikloalkenil csoport, például nátrium-borohidriddel, vagy más ilyen komplex fém hidriddel tetrahidrofuranban, vagy egyéb ilyen oldószerben redukáljuk.

Az olyan 1. képlet szerinti vegyület, amelyben R1 cikloalkilcsoport, vagy egy aciloxil csoporttal szubsztituált cikloalkenil csoport előállítható az olyan 1. képlet szerinti vegyület ismert eljárás szerinti acilezésével, amelyben R1 egy hidroxil csoporttal szubsztituált cikloalkenil csoport. Ebben a reakcióban, ha az 1. képlet szerinti vegyületben R hidroxil csoport, R egyidejűleg szintén acileződik és egy aciloxil csoporttá alakul.

A a 2. képlet szerinti vegyület, amely a találmány szerinti

vegyület kiindulási anyaga, az alábbi 1. reakcióképlet szerint állítható elő.

1. reakcióképlet

A fenti képletben R_d és R_e mindegyike egy alacsony szénatomszámú alkilcsoport, vagy összekapcsolódva azzal a szénotommal, amelyhez kötődnek, egy cikloalkilcsoportot képeznek, amely egy oxo csoporttal, vagy egy alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal lehet szubsztituálva. Az R_{11} meghatározását lásd fent.

Az olyan 2. képlet szerinti vegyület, amelyben R_d cikloalkilcsoport, vagy egy hidroxil csoporttal, vagy aciloxil csoporttal szubsztituált cikloalkenil csoport, előállítható egy olyan vegyület átalakításával, amelyben R_1 egy cikloalkilcsoport, vagy egy oxo csoporttal szubsztituált cikloalkenil csoport, az 1. képlet szerinti vegyületben R_1 átalakításánál ismertetettel azonos módon.

A találmány szerinti eljárásnál használt vegyületek gyógyszergyártásban elfogadott savanyú és bázikus sók, ide tartozik a szerves és szervetlen savak és bázisok széles köre, valamint lehetnek a gyógyszervegyészetben gyakran alkalmazott fiziológiásan elfogadott sók. Az említett sók szintén a találmány tárgykörébe tartoznak. Ilyen sók képzésére felhasználható tipikus szervetlen savak lehetnek sósav, brómsav, jódsav, salétromsav, kénsav, foszforsav, hipofoszforsav, és hasonlóak. Alkalmazhatók továbbá szerves savakból származó sók, például alifás mono és dikarboxil savak, fenillel szubsztituált alkanoil savak, hidroxilalkanoil és hidroxilalkandioil savak, aromás savak, alifás és aromás szulfonsavak. Ilyen gyógyszergyártásban elfogadott sók lehetnek acetát, fenilacetát, trifluoroacetát, akrilát,

aszkorbát, benzoát, klórbenzoát, dinitrobenzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, metilbenzoát, o-acetoxibenzoát, naftalén-2--benzoát, bromid, izobutirát, fenilbutirát, béta-hidroxibutirát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát, kaprilát, klorid, cinnamát, citrát, formát, fumarát, glikollát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hidroximaleát, malonát, mandelát, mezilát, nikotinát, izonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, teraftalát, foszfát, monohidrogénfoszfát, dihidrogénfoszfát, metafoszfát, pirofoszfát, propiolát, propionát, fenilpropionát, szalicilát, szebacát, szukcinát, szuberát, szulfát, biszulfát, piroszulfát, szulfit, biszulfit, szulfonát, benzénszulfonát, p-bromofenilszulfonát, klórbenzénszulfonát, etánszulfonát, 2-hidroxietánszulfonát, metán-szulfonát, naftalén-1-szulfonát, naftalén-2-szulfonát, p-toluolszulfonát, xilénszulfonát, tartarát és hasonlók.

Ezenkívül, az 1. képlet szerinti vegyületek közül néhány vízzel, vagy szerves oldószerekkel, például etanollal oldatot képezhet. Ezek az oldatok szintén alkalmazhatók a találmány szerinti eljárásokban. A gyógyszergyártásban elfogadott savanyú sókat tipikusan az 1. képlet szerinti vegyületnek egyenlő mólnyi mennyiségű, vagy feleslegben alkalmazott mennyiségű savval való reagáltatásával képezzük. A reakciós partnereket általában egy közös oldószerben, például dietiléterben, vagy benzénben elegyítjük. A só szokásosan körülbelül 1 óra-10 nap időtartamon belül kicsapódik az oldatból, és szűréssel izolálható, vagy az oldószer szokásos módszerekkel eltávolítható.

Sók képzésére szokásosan használt bázisok lehetnek ammónium-hidroxid és alkáli, valamint alkáliföldfém hidroxidok, karbonátok és bikarbonátok, valamint alifás és aromás aminok, alifás diaminok, és hidroxilalkilaminok. Bázikus sók előáll-

ítására különösen előnyös bázisok lehetnek az ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, nátrium-bikarbonát, kalcium-hidroxid, metilamin, dietilamin, etilén-diamin, ciklohexilamin, és etanolamin.

A gyógyszergyártásban elfogadott sók általában jobb oldékonysági jellemzőkkel rendelkeznek, mint az a vegyület, amelyből származnak és így alkalmasabbak folyadékok, vagy emulziók formulálására.

Gyógyszergyártásban elfogadott formulázások a gyakorlatban ismert módszerekkel készíthetők. A vegyületek például vagy egyedül, vagy ösztrogénnel való kombinációban szokásos kötőanyagokból, hígítóanyagokból, vagy hordozóanyagokból formulázhatók és tablettákká, kapszulákká, szuszpenziókká, porokká, és hasonlóakká alakíthatók. Ilyen formulázásra alkalmas kötőanyagok, hígítóanyagok, és hordozóanyagok például a következők: töltőanyagok és szaporító anyagok, mint például keményítő, cukrok, mannitol, valamint kova származékok; kötőanyagok, mint például karboximetil, cellulóz, és egyéb cellulóz származékok, alginátok, zselatin, és polivinil-pirrolidin; nedvesítő anyagok, például glicerol; szétesést elősegítő anyagok, például agaragar, kalcium-karbonát, és nátrium bikarbonát; oldódást késleltető anyagok, például paraffin; felszívódást elősegítő anyagok, például kvaterner ammónium vegyületek; felületaktív anyagok, például cetil alkohol, glicerol monosztearát; adszorbtív vivőanyagok, például kaolin, és bentonit; valamint síkosító szerek, például talkum, kalcium-és magnézium-sztearát, és szilárd polietil-glikolok.

A vegyületek vagy egyedül, vagy ösztrogénnel kombinálva kényelmes szájon át való agadolás céljára formulázhatók elixíreként, vagy oldatokként is, vagy parenterális adagolás, például izomba, bőr alá, vagy intravénás úton történő adagolás céljára oldatokként. A vegyületek továbbá vagy egyedül, vagy ösztrogén-

nel kombinálva alkalmasak elhúzódó kibocsátású adagolási formájú szerekké, és hasonlókká való formulázásra. A formulázások kialakíthatók úgy, hogy azok csak az aktív hatóanyagot bocsássák ki, vagy a hatóanyagot előnyösen a béltraktus egy meghatározott részén bocsássák ki, lehetőség szerint egy meghatározott idő alatt. A drázsírozás, burkolók, és védőrétegek készíthetők például polimerizált anyagokból, vagy viaszokból.

Az 1. képlet szerinti vegyületnek a szérum koleszterin szint csökkentéséhez szükséges adott adagja a találmány szerint függ az állapot súlyosságától, az adagolás módjától, valamint az orvos által meghatározott egyéb tényezőktől. Általában, az elfogadott és hatásos napi adagok körülbelül 0,1 mg-tól 1000 mg-ig terjednek, még tipikusabban 200 mg-tól 600 mg-ig terjednek. Ezeket az adagokat a rászoruló egyénnek napi körülbelül egy-három alkalommal, vagy gyakrabban kell adagolni, amint az a szérum koleszterin szint hatékony csökkentéséhez szükséges. Az ösztrogén elfogadott és hatásos napi adagja általában körülbelül 0,01 - 4,0 mg és még tipikusabban körülbelül 0,1 - 2,0 mg. Ezeket az adagokat az egyénnek kezelés szükségessége esetén napi körülbelül egy-három alkalommal, vagy gyakrabban kell adagolni.

A találmány szerinti eljárás alkalmazható férfiakban és nőkben is. Az ösztrogén-hatásra való válaszképtelenség alapvető hiánya férfiakban lehetővé teszi a találmány szerinti eljárás alkalmazását anélkül, hogy az ösztrogénre, vagy ösztrogén agonistákra jellemző feminizációs válasz, például mellnagyobbadás jelentkezne. A találmány szerinti eljárás előnyösebben alkalmazható azonban nőkben, előnyösebben ösztrogén hiányos nőkben. Az ösztrogén hiány előfordulhat természetes okból, például menopauzát követően, vagy sebészeti okból. Hosszú távú kortikoszteroid kezelésben részesülő, vagy részesült betegeknél és azoknál,

akik az ivarmirigyek fejlődési zavarában szenvednek szintén alkalmazható a találmány szerinti eljárás.

Rendszerint előnyös az 1. képlet szerinti vegyületet egy savanyú só formájában adagolni, amint az szokásos egy bázikus csoportot, például a piperidin gyűrűt tartalmazó gyógyászati készítmények adagolásánál. Szintén előnyös egy korosodó embernek (például menopauzát követően nőknek) a vegyület szájon át való adagolása. Ilyen célokra a következő szájon át történő adagolási formák állnak rendelkezésre.

Formulázások

Az alábbi formulázásokban az "aktív összetevő" az 1. képlet szerinti vegyületet jelenti.

1. formulázás

Zselatin kapszulák

Kemény zselatin kapszulákat az alábbiak szerint készítünk:

Az összetevőket elegyítjük, egy U.S.A. mérték szerinti 45 mes méretű szitán átnyomjuk, és kemény zselatin kapszulákba töltünk. Az összetevőket elegyítjük és tablettákká préseljük.

Más eljárás szerint egyenként 0,1-1000 mg aktív összetevőt tartalmazó tablettákat a következőképpen készítünk:

2. formulázás: Tabletták

Az aktív összetevőt, keményítőt, és cellulózt egy U.S.A. mérték szerinti 45 mes méretű szitán átnyomjuk, és alaposan elkeverünk. A polivinilpirrolidon oldatot elegyítjük az így kapott porral, amelyet ezután egy U.S.A. mérték szerinti 14 mes méretű szitán átnyomunk. Az így kapott szemcséket 50-60 °C-on szárítjuk, és U.S.A. mérték szerinti 18 mes méretű szitán átnyomjuk. A

nátrium-karboximetil keményítőt, magnézium-sztearátot, és talkumot előzőleg egy U.S.A. mérték szerinti 60 mes méretű szitán átnyomjuk, majd a szemcsékhez adunk, amelyet elegyítést követően tablettázó gépen tablettákká préselünk.

Egyenként 5 ml térfogatban 0,1-1000 mg gyógyszert tartalmazó szuszpenziót az alábbiak szerint készítünk:

3. formulázás: Szuszpenziók

A gyógyszert U.S.A. mérték szerinti 45 mes méretű szitán átnyomjuk, és a nátrium-karboximetil cellulózzal és a sziruppal elegyítjük, hogy lágy pasztát nyerjünk. A benzoésav oldatot, aroma anyagot, és színező anyagot a víz egy részével hígítunk, és keverés mellett hozzáadunk. Az elegyhez ezután a kívánt térfogat eléréséhez szükséges mennyiségű vizet adunk.

A találmány szerinti eljárásokat az alábbi nem kizárólagos példákkal szemléltetjük.

Vizsgáló eljárás

A vizsgálatban hetvenöt napos korú nőstény Sprague Dawley patkányokat (225-275 grammos súlytartományba eső állatok: Charles River, Portage, MI) használtunk. A petefészek eltávolítást a szállító végezte. Az állatokat a sebészeti beavatkozás után egy héttel szállították, és felfüggesztett rácsos ketrecekben helyezték el. A helyiség hőmérsékletét $22,2 \pm 1,7$ °C -on tartottuk, minimálisan 40 % relatív páratartalom mellett. A helyiségben a megvilágítási ciklus 12 óra világosság és 12 óra sötétség volt, a világos periódus reggel 6,00 órakor kezdődött. Az állatok korlátozás nélkül vehettek magukhoz táplálékot (Teklad étrend, TD 89222, 0,5 % kalcium, 0,4 % foszfor; Madison, WI) és vizet. Az állatok a kísérleti beavatkozást megelőzően egy héten át alkal-

mazkodhattak ehhez a környezethez.

A vegyületet 20 %-os béta-ciklodextrinben (CDX) oldottuk. 20 %-os béta-ciklodextrint használtunk kontroll vivőanyagként. 17-alfa-etinil-ösztrediolt (Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO) 20 %-os CDX-ben oldunk, és ezekben a vizsgálatokban belső standardként alkalmaztunk.

Az egy hetes alkalmazkodási periódus végén (tehát két héttel a petefészek eltávolítást követően) megkezdtük a vizsgálati anyag adagolását. Négy egymást követő napon mesterséges táplálással szájon át 20 %-os CDX-et, a vizsgált vegyületet (0,1-10 mg/kg), illetve 17-alfa-etinil-ösztrediolt (100 mikrogramm/kg) juttattunk az állatokba. Az utolsó adagot követő estén az állatoktól megvontuk a táplálékot. A következő reggelen az állatokat KetasetR és RompunR keverékével (67, illetve 6,7 mg/kg) elaltattuk, és tőlük szívpunkcióval 3 ml vért vettünk. Az állatokat ezután széndioxidban hagytuk megfulladni, majd fljegyeztük a testsúlyt és a méh súlyát. A méhet ezután az eozinofil peroxidáz (EPO) aktivitás meghatározásáig Tris pufferbe (pH 8,0) tettük.

A méheket az enzimvizsgálat elvégzéséig 4 °C-on tartottuk. A méheket ezután 50-szeres térfogatú, 0,005 % Triton X-100-at tartalmazó 50 nanomól/l koncentrációjú Tris pufferben homogenizáltuk. Tris pufferben oldott 0,01 ml hidrogén peroxid és 10 nanomól/l o-feniléndiamin (végkoncentráció) hozzáadását követően 450 nanométeren egy percen át követtük az adszorbcio növekedését. Meghatároztuk a reakciógörbe kezdeti lineáris szakaszához tartozó 15 másodperc időtartamon belüli maximális reakciósebességet.

A vérmintákat szobahőmérsékleten 2 órán át hagytuk megalvadni, és ezt követően centrifugálással (10 perc, 3000 rpm) szérumot nyerünk. A szérum koleszterint a Boehringer Mannheim Diagnostics nagy pontosságú koleszterin vizsgáló készletével

határoztuk meg. Röviden, egy bakteriumból származó koleszterin-észterázzal a koleszterin észtereket először szabad koleszterinlá, és zsírsavakká hidrolizáltuk. Ezután a kolszterolt koleszt-4-én-3-on -ná és hidrogén peroxiddá oxidáltuk. A hidrogén peroxid ezután peroxidáz jelenlétében reakcióba lépett fenollal és 4-aminofenazonnal, hogy egy p-kinon imin festéket kapjunk, amelyet spektrofotometriás úton 500 nanométeren mértünk. A koleszterin koncentrációt ezt követően egy standard görbe alapján számítottuk.

A kísérleti csoportokat 5-5 állat képezte. A kontroll és kezelést kapott patkányokra vonatkozó adatokat egyirányú szórás vizsgálattal (ANOVA) hasonlítottuk össze. Statisztikai szignifikancia esetén ($p < 0,05$) utólagosan terjedelem vizsgálatot (Fischer PLSD vizsgálat) végeztünk.

A vegyületek hatása a szérum koleszterin szintre.

Összefoglalva, a patkányok petefészkeinek eltávolítása a szérum koleszterin szint emelkedését okozta összehasonlítva az inaktív vivőanyaggal kezelt kontrollokkal. A szájon át adagolva aktív etinil-ösztradiol (EE2) formában adagolt ösztrogén az adagtól függő mértékben csökkenti a szérum koleszterin szintet, de serkentő hatást fejt ki a méhre is, így a méh súlya megközelelti egy intakt állatét.

A fenti vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek a szérum koleszterin szintnek az alkalmazott adagtól függő csökkenését hozták létre.

1. példa

30 mg (6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il-[4-(2-klór-etoxi)-fenil]-metanonhoz 1 ml pirrolidint adunk, és az elegyet egy órán át melegítjük és visszafolyatjuk. Az elegyet csök-

kentett nyomás mellett lecsapatjuk, hogy a pirrolidint kidesztilláljuk, majd TLC-vel finomítottuk, (az oldószer kloroform: metanol 19:1 arányú keveréke volt), amely 28 mg (6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanont eredményezett.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , delta): 0,94-2,47 (12H,m), 2,55-2,79 (4H,m), 2,94 (2H,t, J= 6Hz), 3,41 (1H, m), 3,48 (3H,s), 4,19 (2H,t, J= 6 Hz), 6,69-7,87 (7H,m).

MS(m/z): 449(M+), 84.

Az alábbiakban felsorolt vegyületek az 1. példában ismertettettel azonos módon állíthatók elő.

(6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-3-metilpiperidinil]]-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(4-metilpiperidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[2-(1,2,3,4-tetrahydroizokinolinil)]-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(4-hidroxipiperidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(diethyl-amino)]-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(3-metil-piperidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-

pirrolidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon
 [6-metoxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
 piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
 [6-metoxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
 homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
 [6-metoxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
 pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
 [6-metoxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
 piperidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon
 [6-metoxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
 homopiperidinil)]-etoxi]-fenil]-metanon
 [6-metoxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(3-
 metil-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 piperidinil)propoxi]fenil]metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(dietyl-amino)]-
 -propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 pirrolidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-homopiperidi-
 nil)-propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-[1-(3-metil-pipe-
 ridinil)]-propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-[1-(4-metilpipe-
 razinil)]propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-[2-(1,2,3,4-
 tetrahidroizokvinolinil)]propoxi]-fenil]-metanon
 (6-metoxi-2-cikloheptobenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-

pirrolidinil)propoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-homopiperidinil)-propoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklododecilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

2. példa

0,2 ml pirrolidin THF oldatához 49 mg nátrium-hidridet adunk és ezt az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten rázatjuk. Ehhez 54 mg (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-(2-klór-etoxi)-fenil]-metanont adunk és ezt az elegyet tíz órán át melegítjük és visszafolyatjuk. Az elegyhez vizet adunk és etil-acetáttal extraháljuk, majd ezt a kivonatot TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:metanol 19:1 arányú keveréke volt), így 12 mg (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanont nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , delta): 1,15-2,10 (14H, m), 2,67-2,86 (4H, m), 3,00 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,4 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,23 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 6,78-7,86 (7H, m).

MS(m/z): 463(M⁺), 84.

Az alábbi vegyületek a 2. példában ismertetett módon állíthatók elő.

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(N-morfolinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon

3. példa

50 mg (6-metoxi-2-ciklohexilbenzo[b]tién-3-il[4-(2-klór-etoxi)-
-fenil]-metanont 5 ml DMF-ben oldunk, ehhez 20 mg kálium-
-jodidot és 0,5 ml 3-metilpiperidint adunk, majd ezt az elegyet
nyolc órán át körülbelül 40 °C-on, két napig szobahőmérsékleten,
és két órán át körülbelül 50 °C-on rázatunk. A reakcióelegyet
csökkentett nyomás alatt kondenzáltuk, nátrium-hidrokarbonát
telített vizes oldatát adunk hozzá, majd etil-acetáttal extra-
háljuk.

Az organikus réteget telített sós vízzel mostuk, azután
vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert el-
párologtatjuk, és a maradékot TLC-vel tisztítjuk (az oldószer
kloroform volt), így 31 gramm (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo-
[b]tién-3-il[4-[2-[1-(3-metil-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanont
nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): 0,87 (3H, d, J= 5,7 Hz), 1,01-2,76 (17H,
m), 2,73-3,11 (5H, m), 3,84 (3H, s), 4,18(2H, t, J=6 Hz), 6,75-
7,88 (7H,m).

MS(m/z): 491(M+), 112.

Az alábbi vegyület a 3. példában ismertetettel azonos módon
állítható elő.

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(N-morfolinil)-
-propoxi]-fenil]-metanon.

4. példa

5 ml piridinhez 88 mg króm-trioxidot adunk, hogy sárga, a zab-
kása állagához hasonló oldatot kapjunk, ehhez 105 mg piridinben

oldott (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3- (1-piperidinil)propoxi]-fenil]-metanont adunk, és ezt az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten rázatjuk. A reakcióelegybe jeget tettünk, ezután az organikus réteget etil-acetáttal extraháljuk, majd vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert elpárologtatjuk, és az így kapott nyers terméket TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:metanol 19:1 arányú keveréke volt). így 47 mg (6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[3- (1-piperidinil)propil]-fenil]-metanont nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , delta): 1,15-2,09 (16H, m), 2,30-2,57 (6H,m), 2,62-2,96 (4H,m), 3,84 (3H,s), 6,78-7,79 ((7H,m).

MS (m/z): 475 (M+), 98.

Az alábbi vegyületek a 3. példában ismertetettel azonos módon állíthatók elő.

(6-metoxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-piperidinil)-propil]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(dimetil-amino)-propil]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-pirrolidinil)propil]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[4-(1-pirrolidinil)-butil]-fenil]-metanon

5. példa

50 mg (6-metoxi-2-(4-oxociklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanont 4 ml metanol és 0,5 ml THF elegyében oldunk, és jéggel lehűtjük. Az elegyhez 6 mg nátrium-borohidridet adunk, és 0 °C-on 15 percen át rázatunk. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd az organikus réteget etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mostuk, majd vízmentes nátrium-

szulfáttal szárítjuk, és ezután az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott nyers terméket TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:metanol 19:1 arányú keveréke volt), így 32 mg [6-metoxi-2-(4-hidroxiciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanont nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3): 1,10-2,20 (14H,m), 2,60-3,00 (4H,m), 3,06 (2H,t, $J=6\text{Hz}$), 3,60 (2H,m), 3,85 (3H,s), 4,41 (2H,t, $J=6\text{Hz}$), 6,70-7,30 (5H,m), 7,80 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$).

MS(m/z): 493(+M), 382, 323, 98.

6. példa

200 mg aluminium-kloridot adunk 20 ml diklórmetánhoz, és miközben az elegyet $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on rázatunk, ahhoz cseppenként 10 ml diklór-metánban oldott 0,3 ml oxalil-klorid oldatot adunk, és 10 percen át, $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on rázatunk. Ehhez cseppenként 2 ml diklór-metánban oldott 100 mg 4-fenil-butyl-pirrolidin oldatot adunk, és 30 percen át szobahőmérsékleten rázatunk, Az elegyhez vizet adunk, majd az organikus réteget etil-acetáttal extraháljuk, és vízmentes nmagnézium-szulfáttal szárítjuk, ezután kondenzáltuk. A maradékot 20 ml diklórmetánban oldottuk, az elegyhez 100 mg 6-metoxi-2-ciklohexil]benzo[b]tiofént és 200 mg aluminium-képletben adunk, majd két órán át szobahőmérsékleten rázatunk. A reakcióelegyhez 1 ml THF-et, 0,3 ml 20 %-os sósavat, és 1 ml vizet adunk miközben a hőmérsékletet $25\text{ }^\circ\text{C}$ -on, vagy az alatt tartottuk, ezután nátrium-hidrogén-karbonát telített, vizes oldatával az oldat pH-ját alkalikus értékre állítottuk, és az organikus réteget diklór-metánnal extraháljuk, majd vízmentes manézium-szulfáttal szárítjuk, és ezután az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott nyers terméket TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:n-hexán 1:5 arányú keveréke volt), így 54 mg

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-pirrolidinil-karbonil)-propil]-fenil]-metanont nyerünk.

MS(m/z): 489(+M), 113.

Az alábbi vegyületek a 6. példában ismertetettel azonos módon állíthatók elő.

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-piperidinil-karbonil)-propil]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[4-(1-piperidinil)-butil]-fenil]-metanon

(6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(dimetil-karbamoil)-propil]-fenil]-metanon.

7. példa

35 mg (6-metoxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-(2-dimetil-amino)-etoxi]-fenil]-metanont 5 ml diklórmetánban oldunk, ehhez 65 mg alumínium-kloridot és 0,03 ml etántiolt adunk, majd ezt az elegyet két órán át szobahőmérsékleten rázatunk. A reakcióelegyhez 0,3 ml THF-et, 0,75 ml 20 %-os sósavat, és 0,3 ml vizet adunk, ezután nátrium-hidrogénkarbonát telített vizes oldatával az oldat pH-ját alkalikus értékre állítottuk, és az organikus réteget diklórmetánnal extraháljuk, majd vízmentes manézium-szulfáttal szárítjuk, és ezután az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott nyers terméket TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:metanol 19:1 arányú keveréke volt), így 21 mg (6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil]-metanont nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CD₃OD, delta): 1,24-2,27(8H,m), 2,37(6H,s), 2,81(2H, t, J=5,5 Hz), 4,18(2H, t, J=5,5 Hz), 6,68-7,87(7H,m).

MS(m/z): 409(+M), 58.

Az alábbi vegyületek a 7. példában ismertetettel azonos

módon állíthatók elő.

(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(dietyl-amino)-
-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidini-
nil)-etoxi]-fenil]-metano

(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(3-
-metil-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-
-(dimetyl-amino)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(dietyl-amino)-
-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(3-
-metil-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(N-
-morfolinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(4-
-metilpiperazinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[20-[2-(1,2,3,4-
-tetrahydroizokinolinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(4-
-hidroxipiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-



-(dimetil-amino)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-
-(dietil-amino)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-[1-(3-
-metil-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-1-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(dimetil-
-amino)etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(dietil-
-amino)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-homopiperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(3-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(3-
-metil-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(4-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-

-piperidinil)-etoksi]-fenil]-metanon
 [6-hidroxi-2-(1-metilciklooktenil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
 -piperidinil)-etoksi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-metilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoksi]-
 -fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklopentil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(dietyl-amino)-
 -propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -pirrolidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -homopiperidinil)-propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-[1-(3-
 -metil-piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(N-
 -morfolinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-[1-(4-
 -metilpiperazinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-[2-(1,2,3,4-
 -tetrahidroizokinolinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -pirrolidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
 -homopiperidinil)-propoxi]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-



-piperidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
-piperidinil)-propil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-piperidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-
-(dimetil-amino)propil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-piperidinil-karbonil)-etoxi]-fenil]-metano
[6-hidroxi-2-(4-hidroxiciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklododecilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-
-etoxi]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-pirrolidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
-pirrolidinil)propil]-fenil]-metanon
[6-hidroxi-2-(2-metilciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-pirrolidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-
-pirrolidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-
-pirrolidinil)propil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[4-(1-
-pirrolidinil)butil]-fenil]-metanon
(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-

-piperidinil-karbonil)propil]-fenil]-metanon
 (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[4-(1-
 -piperidinil)butil]-fenil]-metanon

8. példa

27 mg (6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanont oldunk fel 1 ml piridinben, ehhez 0,1 ml benzoil-kloridot adunk, majd ezt az elegyet egy órán át szobahőmérsékleten rázatunk. A reakcióelegyhez jeget adunk, és a rendszert egy órán át rázatunk. Az organikus réteget etil-acetáttal extraháljuk, majd vízmentes manézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert elpárologtatjuk, és az így kapott nyers terméket TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:metanol 9:1 arányú keveréke volt), így 37 mg (6-benzoiloxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanont nyerünk.

¹H-NMRspektrum (CD₃OD, delta): 1,17-1,96(16H,m), 2,62-2,73(4H,m), 2,92 (2H, t, J=5,6 Hz), 4,25 (2H, t, J=5,6 Hz), 6,98-8,22 (12H,m).
 MS(m/z): 567(+M), 98.

Az alábbi vegyületek a 8. példában ismertetettel azonos módon állíthatók elő.

(6-dimetil-karbamoiloxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-benzoiloxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon

(6-benzoiloxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-piperidinil)propoxi]-fenil]-metanon

(6-benzoiloxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-homopiperidinil)-propoxi]-fenil]-metanon

(6-benzoiloxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-

-pirrolidinil)propoxil]-fenil]-metanon

9. példa

10 mg (6-hidroxi-2-(4-hidroxiciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxil]-fenil]-metanon, 0,5 ml ecetsav anhidrid és 0,5 ml piridin elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten rázatunk. A reakcióelegyhez jeget adunk és azt 30 percen át rázatunk, majd az organikus réteget etil-acetáttal extraháljuk, vízzel, és nátrium-hidrogénkarbonát telített vizes oldatával mostuk, vízmentes manézium-szulfáttal szárítjuk. Ezután az oldószert elpárologtatjuk, és az így kapott nyers terméket TLC-vel tisztítjuk (az oldószer kloroform:metanol 9:1 arányú keveréke volt), így 5 mg [6-acetoxi-2-(4-acetoxiciklohexil)benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxil]-fenil]-metanont nyerünk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , delta): 1,10-2,20, (14H,m), 2,01(3H,s), 2,31(3H,2), 2,6-2,90 (4H,m), 3,03(2H, t, J=6Hz), 4,36(2H,t, J=6Hz), 4,07 (1H,m), 6,80-7,60 (5H,m), 7,80 (2H, d, J=8,8 Hz).

MS(m/z): 563 (+M), 542, 434, 393, 351, 309, 98.

Az alábbi vegyület a 9. példában ismertetettel azonos módon állítható elő.

(6-acetoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxil]-fenil]-metanon.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás egy gyógyszerkészítmény előállítására, amely tartalmazza a gyakorlatban ismert módon előállított, alábbi képlet szerinti vegyületnek:

R lehet az $-O-SO_2-R_p$ képlet szerinti csoport, ahol R_p lehet 1-6 szénatomos alkil, vagy 1-6 szénatomomal szubsztituált aril;
 vagy R lehet karbamoiloxi, ahol a nitrogén egyszer, vagy kétszer 1-6 szénatomos alkilal szubsztituált;
 vagy R lehet a $-O-C(O)R_c-O-(1-6 \text{ szénatomos alkil})$ képlet szerinti csoport, ahol R_c kötés, vagy 1-6 szénatomos alkaneidil;
 R_1 lehet halogén, 1-6 szénatomos alkil, vagy 1-6 szénatomos -al szubsztituált 1-7 szénatomos alkil, illetve szubsztituált, vagy nem szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil, vagy szubsztituált, vagy nem szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkenil;
 R_2 lehet O, vagy CH_2 ;
 R_3 lehet CH_2 , vagy $(CH_2)_2$;
 R_4 lehet CH_2 , vagy egy kötés; és
 R^5 lehet amino csoport, egyszer, vagy kétszer 1-6 szénatomos alkilal szubsztituált nitrilo; vagy egy N-heterociklusos gyűrű, amely kívánság szerint a gyűrűben egy másik, az N, O, vagy S közül valamelyik heteroatomot tartalmaz; vagy gyógyszergyártásban szokásos sójának, vagy oldatának elegyítését megfelelő hordozóanyagokkal, és végül az elegy szérum koleszterin szint csökkentésére alkalmas gyógyszerkészítménnyé való alakítását.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R_1 az alábbi képlet szerinti csoport, vagy egy kívánság szerint 1-6 szénatomos alkil, vagy hidroxicsoporttal szubsztituált három-nyolc szénatomszámú cikloalkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett csoport

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-cikloheptilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon,

(6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenil]-metanon, (6-hidroxi-2-izopropilbenzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vegyület

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-pirrolidinil)-propil]-fenil]-metanon,

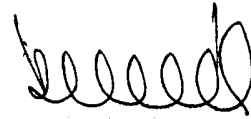
(6-hidroxi-2-ciklohexilbenzo[b]tién-3-il[4-[3-(1-piperidinil)-propil]-fenil]-metanon, vagy

(6-hidroxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-pirrolidinil-karbonil)-etil]-fenil]-metanon.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett vegyület (6-metoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-metanon, vagy (6-acetoxi-2-ciklohexil-benzo[b]tién-3-il[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]fenil]-metanon.

6. Szérum koleszterin szint csökkentésére alkalmazható gyógyszerészeti formulázás, amely aktív összetevőként az 1. igénypont szerinti 1. képletben bemutatott vegyületet tartalmazza.

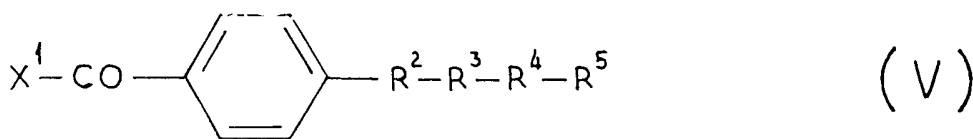
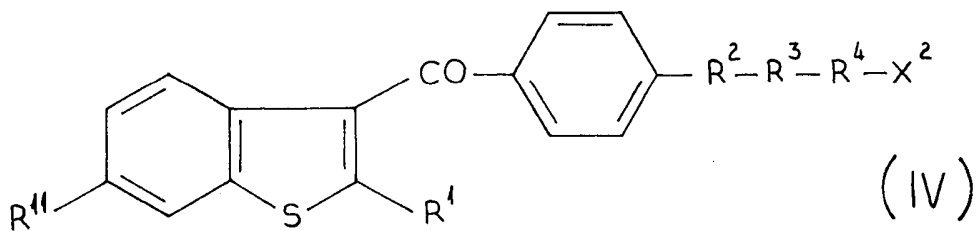
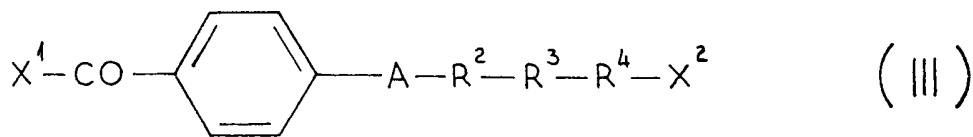
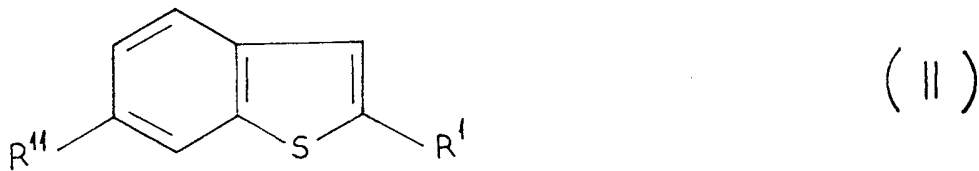
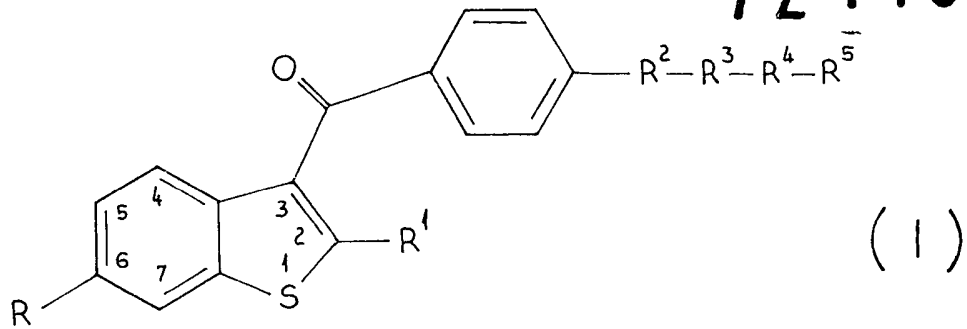
A meghatalmazott



Buzásné
+ Brajtóldal

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

72446 ^{3/1}



2962/94

KEZELÉSI
MŰKÖDŐSÉGI

41000

3/2

