

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2337-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.01.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/378229**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/00902**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/22771**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/38

(71) Přihlašovatel:

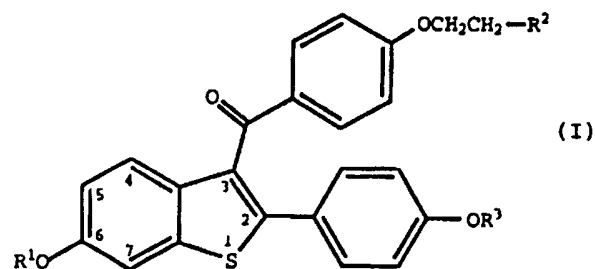
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;

(72) Původce:

Bryant Henry Uhlman, Indianapolis, IN, US;
Dodge Jeffrey Alan, Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

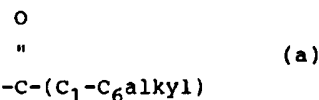


(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsoby inhibice estrogenů vyskytujících
se v prostředí**

(57) Anotace:

Způsob inhibující vnitřní esterogeny zahrnuje podávání člověku nebo jinému živočichovi, který potřebuje takové ošetření, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl nebo skupinu vzorce a) nebo b), kde Ar znamená popřípadě substituovaný fenyl, R² je vybrán ze souboru sestávajícího z pyrrolidinoskupiny, hexamethyleniminoskupiny a piperidinoskupiny, nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.



CZ 2337-97 A3

Způsoby inhibice estrogenů vyskytujících se v prostředí

Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobů inhibice vnějších estrogenů (estrogenů vyskytujících se v prostředí).

Dosavadní stav techniky

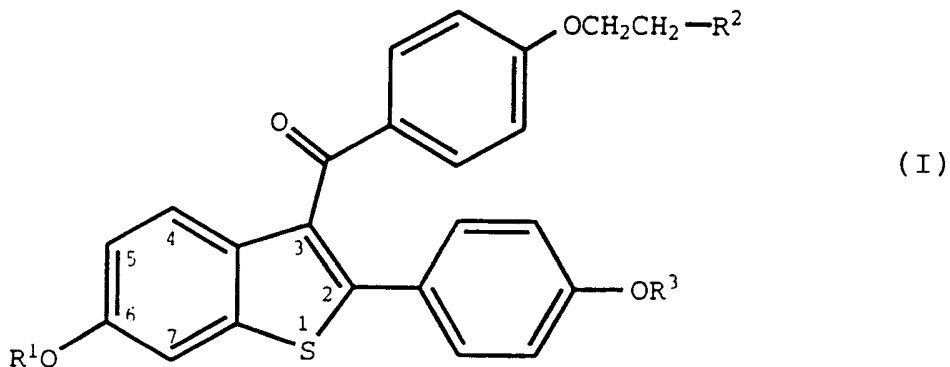
Estrogen je endogenní hormon, který má různé druhy významných funkcí v lidské fyziologii. Především tento hormon působí v reprodukčním systému jak mužů, tak žen. Například u dospělých žen je estrogen nedílnou součástí procesů v těhotenství a laktačních procesů. Estrogen také snižuje nebezpečí srdečního záchvatu a osteoporózy. Kromě toho poměr estrogenu k androgenům v prenatálních a časných postnatálních stádiích reguluje sexuální diferenciaci a vlastní formování příslušných reprodukčních orgánů. Estrogen se také spojuje se zvýšeným růstem buněk prsu a dělohy, to znamená s rakovinou. U mužů estrogen reguluje produkci spermatu, přičemž abnormálně vysoké koncentrace estrogenu mají za výsledek pokles počtu spermií.

V posledních letech se vyskytuje zvyšující se znepokojení nad vystavením lidí a populace lovné zvěře uměle připravovaným chemickým sloučeninám nebo chemickým sloučeninám vyskytujícím se v přírodě, které napodobují účinek endogenního estrogenu (estrogenu vnitřního původu). Tyto látky jsou odvozeny z různých zdrojů včetně pesticidů, látek uzdravujících zvířata, plastických materiálů, kombinací vedlejších produktů a rostlin (fytoestrogenů). Mezi zvláštní příklady se zahrnuje zeranol, genistein, kumesterol, o,p-DDT,

kepon, methoxychlor, zearalenon, dioxin, p-oktylfenol a bisfenol A. Obecně je tato skupina sloučenin označována jako vnější estrogény a je zahrnuta do různých chorobných stavů včetně gynekomastie [DiRaimondo a kol., N. Engl. J. Med., 302, 1089 (1980)], předčasné puberty [Comas, Lancet, 1299 (1982)], endometriózy [S. E. Rier a kol., Fundam. Appl. Toxicol., 31, 423 (1993)] a rakoviny prsu [M. S. Wolff a kol., J. Natl. Cancer Inst., 85, 648 (1993)].

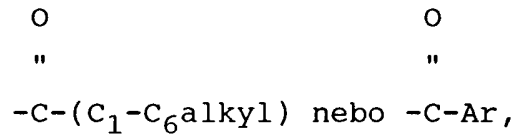
Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje způsoby inhibice účinků vnějšího estrogenu, které zahrnují podávání člověku nebo jinému živočichovi, který potřebuje takové ošetření, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl nebo skupinu vzorce



kde Ar znamená popřípadě substituovaný fenyl,

R^2 je vybrán ze souboru sestávajícího z pyrrolidinoskupiny, hexamethyleniminoskupiny a piperidinoskupiny,

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a solvátů.

Tento vynález se vztahuje ke zjištění, že vybraná skupina 2-fenyl-3-arylbzothiofenů (benzothiofenů), tedy sloučenin obecného vzorce I, je vhodná pro inhibici účinků vnějších estrogenů. Způsoby podle tohoto vynálezu zejména zahrnují inhibici reprodukčních účinků vnějších estrogenů.

Způsoby použití poskytované tímto vynálezem se provádějí podáváním člověku nebo jinému živočichovi, který potřebuje takové ošetření, dávky sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu, která je účinná k inhibici účinků vnějších estrogenů.

Výraz "inhibice" nebo "inhibovat" zahrnuje své obecně přijatelné významy, mezi které se zahrnuje prohibice, prevence, omezení a zpomalení, zastavení a obrácení progresu. Jako takový tento způsob zahrnuje jak lékařské terapeutické, tak také profylaktické podávání, co je vhodné.

Raloxifen jako sloučenina podle tohoto vynálezu, která je ve formě soli, hydrochloridu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^3 znamenají atom vodíku a R^2 představuje 1-piperidylovou skupinu, je jaderná regulátorová molekula.

Ukazuje se, že ralofixen se váže k receptoru estrogenu a původně byl navržen jako molekula, jejíž funkce a farmakologický účinek spočívají v antiestrogenním účinku, to znamená, že blokuje schopnost estrogenu aktivovat tkáň dělohy a rakoviny prsu závislé na estrogenu. Ve skutečnosti raloxifen neblokuje účinek estrogenu v některých buňkách, avšak v jiných typech buněk raloxifen aktivuje stejné geny, jako činí estrogen a projevuje stejné farmakologické účinky, například vyvolává osteoporózu nebo hyperlipidémii. Výsledkem je, že raloxifen se uvádí jako antiestrogen se smíšenými agonisticko antagonistickými vlastnostmi. Jedinečný profil, který projevuje raloxifen a kterým se liší od estrogenu, se nyní předpokládá v důsledku zvláštní aktivace a/nebo suprese různých funkcí genů receptorovým komplexem raloxifen - estrogen, jako opak k aktivaci a/nebo supresi genů receptorovým komplexem estrogen - estrogen. Proto třebaže raloxifen a estrogen využívají a ucházejí se o stejný receptor, farmakologický výsledek regulace genu v obou případech se v podstatě nedá předpovědět a je pro každý z nich specifický.

Obecně se předmětná sloučenina zpracovává s obvyklými vehikuli, ředidly nebo nosnými látkami a lisuje do tablet, nebo zpracovává na elixíry nebo roztoky pro běžné orální podání nebo pro podání intramuskulární nebo intravenózní cestou. Sloučeniny se mohou podávat transdermálně a mohou se zpracovávat na dávkové formy s vytrvalým uvolňováním a podobně.

Sloučeniny používané způsoby podle tohoto vynálezu se mohou připravovat zavedenými způsoby, jako jsou podrobně popsány v US patentech č. 4 133 814, 4 418 068 a 4 380 635, z nichž všechny se zahrnují do dosavadního stavu techniky.

Obecně způsob vychází z benzo[b]thiofenu, který obsahuje 6-hydroxylovou skupinu a 2-(4-hydroxyfenylovou) skupinu. Výchozí sloučenina se chrání, acyluje a zbaví chránicí skupiny za vzniku sloučenin obecného vzorce I. Příklady přípravy takových sloučenin jsou uvedeny v US patentech zmíněných výše. Výraz popřípadě substituovaný fenyl zahrnuje fenyl nebo fenylovou skupinu substituovanou jednou nebo dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy- skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, atomem chloru, atomem fluoru nebo tri(chlor nebo fluor)methylovou skupinou.

Sloučeniny používané při způsobech podle tohoto vynálezu tvoří farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami a bázemi, ve kterých jsou obsaženy široce rozmanité organické nebo anorganické kyseliny a báze, včetně fyziologicky přijatelných solí, které jsou často používány ve farmaceutické chemii. Takové soli jsou také součástí tohoto vynálezu. Mezi obvyklé anorganické kyseliny, používané pro přípravu takových solí, se zahrnuje kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fosforičitá a podobně. Mohou se také používat soli odvozené od organických kyselin, jako jsou alifatické monokarboxylové a dikarboxylové kyseliny, alkanové kyseliny substituované fenylem, hydroxyalkanové a hydroxyalkandiové kyseliny, aromatické kyseliny a alifatické a aromatické sulfonové kyseliny. Mezi takové farmaceuticky přijatelné soli se tak zahrnuje acetát, fenylacetát, trifluoracetát, akrylát, askorbát, benzoát, chlorbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, methylbenzoát, o-acetoxybenzoát, naftalen-2-benzoát, bromid, isobutyrylát, fenylbutyrylát, β -hydroxybutyrylát, butin-1,4-dioát, hexin-1,4-dioát, kaprát,

kaprylát, chlorid, cinnamát, citrát, formiát, fumarát, glykolát, heptanoát, hippurát, laktát, malát, maleát, hydroxymaleát, malonát, mandlát, mesylát, nikotinát, isonikotinát, nitrát, oxalát, ftalát, teraftalát, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, propiolát, propionát, fenylpropionát, salicylát, sebakát, sukcinát, suberát, sulfát, hydrogensulfát, pyrosulfát, sulfit, hydrogensulfit, sulfonát, benzensulfonát, p-bromfenylsulfonát, chlorbensensulfonát, ethansulfonát, 2-hydroxyethansulfonát, methansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, p-toluensulfonát, xylensulfonát, tartarát a podobně. Výhodnou solí je hydrochlorid.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou se obvykle připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s ekvimolárním množstvím nebo s přebytkem kyseliny. Reakční složky se obvykle nechají reagovat ve společném rozpouštědle, jako je diethylether nebo benzen. Sůl se běžně vysráží z roztoku přibližně za 1 hodinu až 10 dnů a může se izolovat filtrací nebo se rozpouštědlo může odstranit stripováním obvyklými způsoby.

Mezi báze běžně používané pro tvorbu solí se zahrnuje hydroxid amonný a hydroxidy a uhličitany alkalických kovů a alkalických zemin, stejně jako alifatické a primární, sekundární a terciární aminy, jakož i alifatické diaminy. Mezi báze obzvláště vhodné pro přípravu adičních solí se zahrnuje hydroxid amonný, uhličitany draselný, methylamin, diethylamin, ethylendiamin a cyklohexylamin.

Farmaceuticky přijatelné soli obecně mají zvýšené charakteristiky rozpustnosti v porovnání se sloučeninami, od kterých jsou odvozeny, a tak je často možné, aby byly

zpracovány na kapaliny nebo emulze.

Farmaceutické prostředky se mohou připravovat způsoby, které jsou známy v oboru. Například sloučeniny se mohou zpracovat s obvyklými vehikuli, ředidly nebo nosnými látkami, a formovat do tablet, kapslí, suspenzí, prášků a podobně. Příklady vehikulí, ředidel a nosných látek, které jsou vhodné pro takové prostředky, zahrnují plniva a nastavovadla, jako je škrob, cukry, mannitol, a deriváty kyseliny orthokřemičité, pojiva, jako je karboxymethylcelulóza a jiné celulózové deriváty, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon, zvlhčovací přípravky, jako je glycerol, látky napomáhající rozpadu, jako je uhličitan vápenatý a hydrogenuhličitan sodný, látky napomáhající retardovanému rozpouštění, jako je parafin, látky urychlující resorpci, jako jsou kvartérní amoniové sloučeniny, povrchově aktivní látky, jako je cetylalkohol a monostearát glycerolu, nosné látky působící absorpčně, jako je kaolin a bentonit, a mazadla, jako je mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý a tuhé polyethylenglykoly.

Sloučeniny se mohou také zpracovávat na elixíry nebo roztoky pro obvyklé orální podání nebo na roztoky vhodné pro parenterální podání, například intramuskulární, subkutánní nebo intravenózní cestou. Kromě toho se sloučeniny dobře hodí pro zpracování na dávkové formy s trvalým uvolňováním účinné látky a podobně. Prostředky se mohou také sestavovat tak, že uvolňují aktivní složku pouze nebo výhodně ve zvláštní části intestinálního traktu, podle možnosti v určitém časovém období. Povlaky, obaly a ochranné základní hmoty se mohou připravovat například z polymerních substancí nebo vosků.

Zvláštní dávka sloučeniny obecného vzorce I, vyžadovaná pro inhibici vnějších estrogenů podle tohoto vynálezu bude záviset na obtížnosti stavu, cestě podání a souvisejících okolnostech, o kterých bude rozhodovat ošetřující lékař. Obecně přijatelné a účinné denní dávky budou od přibližně 0,1 do zhruba 1000 mg za den, a běžněji od přibližně 50 do zhruba 200 mg za den. Takové dávky se budou podávat subjektu, která je potřebuje, jednou až přibližně třikrát každý den, nebo pokud je zapotřebí častěji, k účinnému ošetření syndromu nebo jednoho z příznaků.

Běžně je výhodné podávat sloučeninu obecného vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou, jak je obvyklé při podávání farmaceutických prostředků obsahujících bázičnou skupinu, jakou je piperidinový kruh. Je také výhodné, pokud se taková sloučenina podává orální cestou. Pro takové účely jsou dostupné orální dávkové formy uvedené dále.

Příklady provedení vynálezu

Prostředky

V dále popsaných prostředcích výraz "aktivní složka" znamená sloučeninu obecného vzorce I.

Prostředek 1: Želatinové kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připravují za použití těchto složek:

| Složka | Množství (mg/kapsle) |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| aktivní složka | 0,1 - 1000 |
| škrob, NF | 0 - 650 |
| škrob, prášek schopný tečení | 0 - 650 |
| kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | 0 - 15 |

Složky se smíchají, protlučou sítem s rozměrem částice 0,314 mm (No. 45 mesh U.S. sieve) a plní do tvrdých želatinných kapslí.

Dále se uvádějí příklady zvláštních prostředků ve formě kapsle, které byly připraveny s raloxifenem.

Prostředek 2: Raloxifenová kapsle

| Složka | Množství (mg/kapsle) |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| raloxifen | 1 |
| škrob, NF | 112 |
| škrob, prášek schopný tečení | 225,3 |
| kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | 1,7 |

Prostředek 3: Raloxifenová kapsle

| Složka | Množství (mg/kapsle) |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| raloxifen | 5 |
| škrob, NF | 108 |
| škrob, prášek schopný tečení | 225,3 |
| kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | 1,7 |

Prostředek 4: Raloxifenová kapsle

| Složka | Množství (mg/kapsle) |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| raloxifen | 10 |
| škrob, NF | 103 |
| škrob, prášek schopný tečení | 225,3 |
| kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | 1,7 |

Prostředek 5: Raloxifenová kapsle

| Složka | Množství (mg/kapsle) |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| raloxifen | 50 |
| škrob, NF | 150 |
| škrob, prášek schopný tečení | 397 |
| kapalný silikon, $3,50 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | 3,0 |

Zvláštní prostředky popsané výše se mohou změnit a poskytnou dostatečné odchylky ve shodě s tímto vynálezem.

Prostředky ve formě tablet se mohou připravit za použití složek uvedených dále.

Prostředek 6: Tablety

| Složka | Množství (mg/tableta) |
|-----------------------------|-----------------------|
| aktivní složka | 0,1 - 1000 |
| celulóza, mikrokrystalická | 0 - 650 |
| oxid křemičitý, sublimovaný | 0 - 650 |
| kyselina stearová | 0 - 15 |

Složky se smíchají a slisují do formy tablet.

Dále uvedeným postupem se podle jiného provedení mohou připravit tablety, z nichž každá obsahuje 0,1 až 1000 mg aktivní složky.

Prostředek 7: Tablety

| Složka | Množství (mg/tableta) |
|--------------------------------------------------|-----------------------|
| aktivní složka | 0,1 - 1000 |
| škrob | 45 |
| celulóza, mikrokrystalická | 35 |
| polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě) | 4 |
| natriumkarboxymethylcelulóza | 4,5 |
| stearát hořečnatý | 0,5 |
| mastek | 1 |

Aktivní složka, škrob a celulóza se protlučou sítem s rozměrem částice 0,314 mm (No. 45 mesh U.S. sieve) a důkladně promíchají. S výsledným práškem se smíchá roztok polyvinylpyrrolidonu a vzniklá hmota se potom protluče sítem s rozměrem částice 1,168 mm (No. 14 mesh U.S. sieve). Granule

takto připravené se vysuší za teploty 50 až 60 °C a protlučou sítím s rozměrem částice 0,912 mm (No. 18 mesh U.S. sieve). Ke granulím se potom přidá natriumkarboxymethylcelulóza, stearát hořečnatý a mastek, které se protloukly sítím s rozměrem částice 0,246 mm (No. 60 mesh U.S. sieve), a po vzájemném smíchání se hmota lisuje na tabletovacím stroji za vzniku tablet.

Suspenze, které vždy obsahují 0,1 až 1000 mg léčiva na dávku objemu 5 ml, se připraví takto:

Prostředek 8: Suspenze

| Složka | Množství (mg/5 ml) |
|------------------------------|--------------------|
| aktivní složka | 0,1 - 1000 mg |
| natriumkarboxymethylcelulóza | 50 mg |
| sirup | 1,25 mg |
| roztok kyseliny benzoové | 0,10 ml |
| ochucovadlo | podle potřeby |
| barvivo | podle potřeby |
| vyčištěná voda | do 5 ml |

Aktivní složka se protluče sítím se rozměrem částice 0,314 mm (No. 45 mesh U.S. sieve) a smíchá s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Roztok kyseliny benzoové, ochucovadla a barviva se zředí určitým množstvím vody a potom přidá k pastě za míchání. Ke směsi se poté přidá dostatečný objem vody, aby se dosáhlo požadovaného objemu.

Testy

V příkladech ilustrujících způsoby se používá postmenopausálního typu modelu, u kterého se stanoví účinky různých ošetření na cirkulující lipidy.

75 dnů staré samice krys kmene Sprague Dawley (rozmezí hmotnosti od 200 do 225 g) se získají z Charles River Laboratories (Portage, MI, USA). Zvířata byla podrobena oboustranné ovariektomii (OVX) v Charles River Laboratories a po 1 týdnu vyexpedována. Po doručení se zvířata umístí do kovových závěsných klecí ve skupinách o 3 nebo 4 krysách na klec a ponechá se jim přístup podle libosti k potravě (obsah vápníku přibližně 0,5 %) a vodě po dobu 1 týdne. Teplota místnosti se udržuje na $22,2 \pm 1,7$ °C a minimální relativní vlhkost činí 40 %. Fotoperioda v místnosti obnáší 12 hodin světla a 12 hodin tmy.

Dávkovací režim pro tkáňovou sbírku

Po jednom týdnu aklimatizačního období (proto dva týdny po ovariektomii) se započne s denním dávkováním testované sloučeniny, raloxifenu. Zearanol nebo testovaná sloučenina se podává orálně jako suspenze v 20% cyklodextrinu jako vehukulu. Zvířata dostávají dávku po dobu 4 dnů. Po dávkovacím období se stanoví hmotnost zvířat, která se anestetizují se směsí ketaminu a xylazinu (v objemovém poměru 1:1) a vzorky krve se jímají kardiální punkcí. Zvířata se potom usmrtí asfyxií oxidem uhličitým, děloha se vyjme incisí podle středové linie a stanoví se hmotnost vlhké dělohy.

Analýza cholesterolu

Vzorky krve se nechají srážet za teploty místnosti po

dobu 2 hodin a potom se serum dostane odstředováním při frekvenci otáček 3000 za minutu během 10 minut. Serový cholesterol se stanoví za použití vysoce účinného testu pro stanovení cholesterolu Boehringer Mannheim Diagnostics. Uvedeno v krátkosti, cholesterol se oxiduje na cholest-4-en-3-on a peroxid vodíku. Peroxid vodíku se nechá potom reagovat s fenolem a 4-aminofenazonem v přítomnosti peroxidázy za vzniku p-chinoniminového barviva, jehož množství se stanoví spektrofotometricky při vlnové délce 500 nm. Koncentrace cholesterolu se potom vypočítá proti normalizované křivce. Celý test je automatizovaný, za použití zařízení Biomerk Automated Workstation.

Test eosinofil peroxidázy v děloze (EPO)

Dělohy se udržují za teploty 4 °C až do doby analýzy enzymů. Potom se dělohy homogenizují v 50 objemech 50mM Tris pufru (hodnota pH 8,0), který obsahuje 0,005 % Triton X-100. Po přidání 0,01 % peroxidu vodíku a 10 mM o-fenylendiaminu (konečné koncentrace) v Tris pufru se sleduje vzrůst absorbance za 1 minutu při vlnové délce 450 nm. Přítomnost eosinofilů v děloze je ukazatelem estrogenní aktivity sloučeniny. Maximální rychlost z intervalu 15 sekund se stanoví na počáteční, lineární části reakční křivky.

Shrnutí údajů

Jak je doloženo v tabulce 1, například vnější estrogen, zearanol, způsobuje trojnásobné zvýšení hmotnosti vlhké dělohy a vede k významnému růstu eosinofilie (EPO V_{max} pro OVX kontrolní stanovení odpovídá 4 mOD/min) a ke snížení serového cholesterolu. Každá z těchto aktivit je kvalitativně podobná aktivitě dosahované estrogenním léčivem (to znamená

17 α -ethinylestradiolem) v tomto testovacím systému.

Testovaná sloučenina, pokud se podává v kombinaci se zearanolem, otupí stimulaci dělohy a aktivitu snižující cholesterol u vnějšího estrogenu. Při dávkových hladinách 10 mg/kg obě testované sloučeniny vedou k významnému zeslabení stimulace hmotnosti vlhké dělohy vyvolané zearanolem, zvýšení eosinofil peroxidázy v děloze a snížení serového cholesterolu.

Tabulka 1

| Sloučenina | Hmotnost dělohy (% vzrůstu proti kontrolní OVX) | EPO (V_{max}) | Serový cholesterol (% poklesu proti kontrolní OVX) |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| zearanol (10 mg/kg) | 200,5 | 403,8 | 82,8 |
| zearanol (10 mg/kg) + testovaná slouče- nina (0,1 mg/kg) | 189,2 | 429,6 | 77,7 |
| zearanol (10 mg/kg) + testovaná slouče- nina (1 mg/kg) | 202,2 | 360,3 | 33,2 |
| zearanol (10 mg/kg) + testovaná slouče- nina (10 mg/kg) | 91,2 | 177,9 | 52,4 |
| 17 α -ethinylestradiol (0,1 mg/kg) | 109,2 | 177,9 | 86,4 |

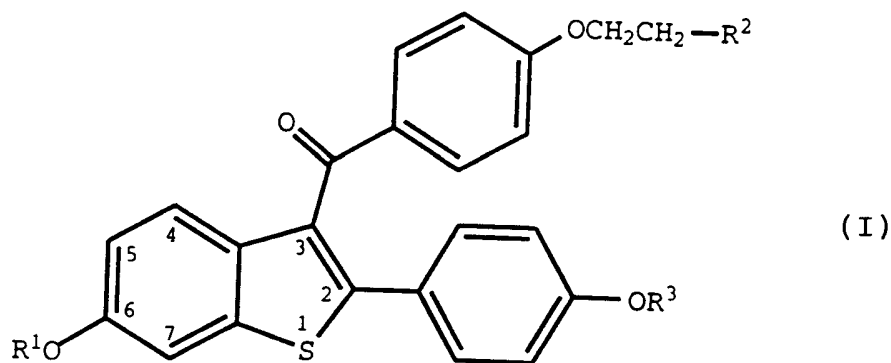
Test 2

Použije se 5 a 40 jedinců, u kterých je známo, že byli vystaveni vnějšímu estrogeneru a u kterých se dostavila symptomatologie (to znamená rakovina, gynekomastie, pokles počtu spermií). Jednotlivci se ošetřují sloučeninou obecného vzorce I po dobu od 4 do 12 měsíců a během této doby se měří regrese účinků vnějšího estrogeneru.

Použití sloučenin podle tohoto vynálezu je ilustrováno účinky, které mají na působení vnějších estrogenerů, pokud se použijí při jedné ze studií popsaných výše.

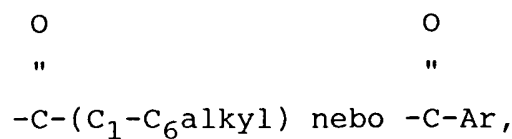
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob inhibice účinků vnějších estrogenů, v y - z n a č u j í c í s e t í m, že se podává člověku nebo jinému živočichovi, který potřebuje takové ošetření, účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methyl nebo skupinu vzorce



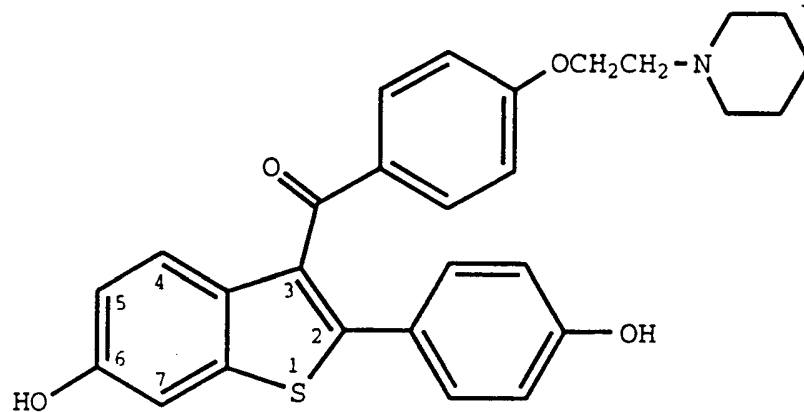
kde Ar znamená popřípadě substituovaný fenyl,

R^2 je vybrán ze souboru sestávajícího z pyrrolidinoskupiny, hexamethyleniminoskupiny a piperidinoskupiny,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina je ve formě své hydrochloridové soli.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou je sloučenina vzorce



nebo její hydrochloridová sůl.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinky se týkají reprodukčního systému.