

(19)



(10) **LT 4812 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4812**

(51) Int. Cl.⁷: **C07C233/11**

(21) Paraiškos numeris: **2000 015**

C07C327/44

(22) Paraiškos padavimo data: **2000 03 03**

C07C 69/618

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 02 26**

C07C 57/42

(45) Patent paskelbimo data: **2001 06 25**

C07C255/07

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

C07C251/40

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/13975**

C07C211/28

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 08 12**

C07C 33/28

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2000 03 03**

C07D271/06

(30) Prioritetas: —

A61K 31/165

(72) Išradėjas:

A61K 31/135

Timothy Mark WILLSON, US

//A61K 31/215

(73) Patent savininkas:

GLAXO WELLCOME INC., Five Moore Drive, P.O. Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709, US

A61K 31/275

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

A61K 31/41

C07C233/10

(54) Pavadinimas:

Nesteroidiniai ligandai estrogeno receptoriui

(57) Referatas:

Nauji nesteroidiniai ligandai estrogeno receptoriui, kurie turi nuo audinio priklausomą estrogeninį ir priešestrogeninį aktyvumą, jų gavimo būdai ir jų panaudojimas įvairių ligų gydymui.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujais nesteroidiniais ligandais estrogeno receptoriui, kurie pasižymi nuo audinio priklausomu estrogeniniu ir priešestrogeniniu aktyvumu, o taip pat ir su jų gavimo būdais bei panaudojimu įvairių ligų gydymui.

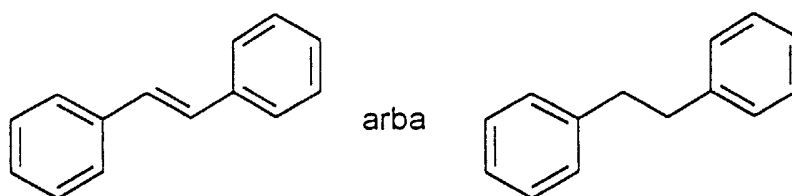
Išradimo kilmė

Estrogenai yra svarbi steroidinių hormonų, kurie stimuliuoja žmonių pagrindinių seksualinių savybių atsiradimą ir išsilaikymą, klasė. Praeityje buvo rasta, kad estrogenai tinka tam tikrų medicininių būklių ir ligų gydymui. Pavyzdžiui, estradiolis - steroidinis hormonas, kurį gamina kiaušidės - tinka osteoporozės, širdies ir kraujagyslių ligos, priešmenstruacinio sindromo, susijusių su menopauze vazomotorinių simptomų, atrofino kolpito, išorinių lyties organų kraurozės, moterų hipogonadizmo, pirminio ovarinio nepakankamumo, per didelio plaukų augimo ir prostatos vėžio gydymui. Deja, tokių steroidų vartojimas yra susijęs su daugeliu pašalinių efektų, įskaitant miokardo infarktą, tromboembolizaciją, smegenų kraujagyslių ligą ir endometrinę karcinomą.

Pavyzdžiui buvo nustatyta, kad hormonų pakeitimo terapija (HPT) su estrogenų yra kliniškai efektyvi gydant moterų po menopauzės osteoporozę, tačiau HPT yra pastoviai skiriama mažiau nei 15 % šios terapijos reikalingų moterų, nežiūrint į tai, kad klinikiniai bandymai parodė 50 % šlaunikaulio lūžių ir 30 % širdies ir kraujagyslių ligos sumažėjimą. Pacientų ir gydytojų nepasitenkinimas yra susijęs su dvigubai padidėjusia endometrinio vėžio rizika, stebima HPT vartojant vieną estrogeną, o taip pat ir dėl ryšio tarp estrogeno terapijos ir krūties vėžio. Nors klinikoje ir neįrodyta, ši įtariama krūties vėžio rizika padarė HPT kontraindikuotiną dideliame skaičiui moterų po menopauzės. Buvo parodyta, kad koterapija su progestiniais apsaugo gimdą nuo vėžio, išlaikant estrogeno kaulus apsaugantį poveikį, tačiau progestinas

įveda kitus pašalinius efektus, kaip antai kraujavimą nutraukus vartojimą, krūčių skaudėjimą ir nuotaikos svyravimus.

Problemų, susijusių su estrogenu, kontekste buvo atlikta didelis kiekis tyrimų, norint identifikuoti efektyvius nesteroidinius estrogeninius ir priešestrogeninius junginius. Bendrai paėmus, tokius junginius galima apibūdinti ir kaip estrogeninius, ir kaip priešestrogeninius, nes, kadangi jie rišasi su estrogeno receptoriumi, jie gali indukuoti estrogeninį arba priešestrogeninį efektą priklausomai nuo receptoriaus vietos. Praeityje buvo postuliuota, kad įvairūs nesteroidiniai estrogeniniai ir priešestrogeniniai junginiai susiriša su estrogeno receptoriumi dėka bendro farmakoforo buvimo (parodytas žemiau A schema), kuris pasikartoja šių junginių struktūrose.



A schema

Vėliau šis farmakoforas tapo struktūriniu karkasu, iš kurio buvo konstruojami nesteroidiniai estrogeniniai ir priešestrogeniniai junginiai. Šis karkasas įvairiuose sukurtuose junginiuose, kaip antai heksesrolyje, tamoksifene, chromane, trifeniletilene, DES, klomifene, centchromane, nafoksidene, trioksifene, toremifene, zindoksifene, raloksifene, droloksifene, DABP, TAT-59 ir kituose struktūriškai gimininguose junginiuose, tapo visuotinai priimtas šioje mokslo srityje kaip molekulinis raktas į ryšio su estrogeno receptoriumi specifiškumą.

Vieno svarbaus nesteroidinio priešestrogeno pavyzdys yra tamoksifenas (TAM) - (Z)-1,2-difenil-1-[4-[2-(dimetilamino)etoksi]fenil]-1-butenas - kuris yra trifeniletileno darinys. Tamoksifenas efektyviai antagonizuoja estrogenų augimą skatinantį poveikį pirminiame tiksliniame audinyje, tokiaime kaip krūtis ir kiaušinėlis.

Dabartiniu metu šis nesteroidinis estrogenas bei struktūriškai panašus junginys, žinomas kaip raloksifenas, buvo plačiai pritaikytas osteoporozės,

širdies ir kraujagyslių ligos ir krūties vėžio gydymui ir/arba profilaktikai, apart jo naudojimo gydymui ir/arba profilaktikai įvairių kitų ligų. Buvo parodyta, kad abu šie junginiai turi kaulus apsaugantį poveikį, veikdami kaulo mineralų tankį, kartu su teigiamu poveikiu į cholesterolio kiekį plazmoje ir labai sumažina sergamumą krūties ir gimdos vėžiu. Deja, ir tamoksifenas, ir raloksifenas turi nepriimtino lygio gyvybiškai pavojingus pašalinius efektus, tokius kaip endometrinis vėžys ir hepatoląstelinė karcinoma.

Taigi, būtų pageidautina sukurti eilę nesteroidinių junginių, kurie išlaikytų naudingas charakteristikas, tokias kaip kaulų apsaugojimo aktyvumą, sumažinant iki minimumo bet kokius nepageidaujamus pašalinius efektus. Nors dabartiniu metu ir yra priimta, kad aukščiau minėtas farmakoforinis karkasas yra atsakingas už estrogeno receptoriaus susirišimo specifiškumą, dabar buvo atrasta, kad tam tikri nauji estrogeną surišantys ligandai gali būti sukonstruoti taip kaip čia aprašyta, įvedant tam tikras grupes į šio farmakoforo pagrindu sukurtus junginius, tokiu būdu maksimaliai padidinant naudingas charakteristikas, tokias kaip kaulų apsaugojimo funkcija, ir sumažinant iki minimumo nepageidaujamus charakteristikas, tokias kaip padidinta vėžio rizika.

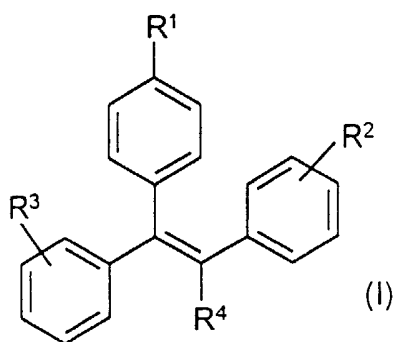
Trumpas brėžiniu aprašymas

Fig.1 parodyti duomenys vaizduojantys šio išradimo junginių uterotrofinį aktyvumą bandyme su nesubrendusiomis žiurkėmis.

Fig.2 parodyti duomenys vaizduojantys kaulo mineralų tankio pokyčius stuburo juosmeninėje dalyje ir blauzdikauilyje žiurkėms, kurioms pašalintos kiaušidės.

Išradimo santrauka

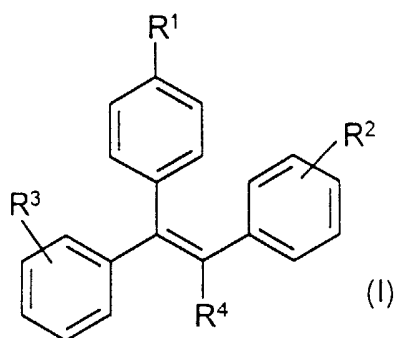
Šis išradimas apima eilę junginių, atvaizduojamų (I) formule:

**I FORMULĖ**

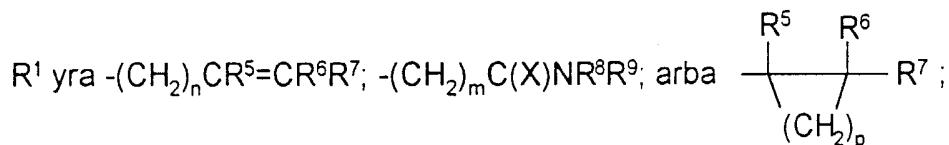
kurioje $R^1 - R^4$ yra apibūdinti toliau. Taip pat šio išradimo dalis yra farmacinės kompozicijos, į kurias įeina vienas arba daugiau (I) formulės junginių, bei jų panaudojimas, jų gavimo būdai ir tarpiniai junginiai, kurių reikia šių junginių sintezei.

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas apima eilę junginių, atvaizduojamų (I) formule:



kurioje



R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ arba $-CH_2(CH_3)_2$;

R^4 yra $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$ arba $-Y$;

R^5 ir R^6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, $-C_{1-4}$ alkilas,

-C₂₋₄alkenilas, -C₂₋₄alkinilas, -X-C₁₋₃alkilas, -X-C₂₋₄alkenilas, -X-C₂₋₄alkinilas arba -Y;

R⁷ yra -CN, -C₁₋₄alkil-OH, -C(O)O(CH₃)₃, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -C₁₋₄alkil-NR¹⁰R¹¹, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)NR¹²OR¹³, -C(O)NHC(O)R¹², -C(O)NHCH₂R¹², -C(NH₂)(NOR¹²), -S(O)R¹², -S(O)(O)(OR¹²), -S(O)(O)(NHCO₂R¹²), -PO₃R¹², -P(O)(NR¹²R¹³)(NR¹²R¹³), -P(O)(NR¹²R¹³)(OR¹⁴), -CONR¹²(CH₂)_qOCH₃, -CONR¹²(CH₂)_qNR⁸R⁹ arba oksadiazolas su metilo pakaitu;

R⁸ ir R⁹, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, -C₁₋₇alkilas, -C₃₋₇cikloalkilas, -OC₁₋₇alkilas, -C₁₋₇alkil-Y arba fenilas;

R¹⁰ ir R¹¹, nepriklausomai vienas nuo kito, yra metilas arba etilas, arba kartu paimti sudaro morfolino grupę, prijungtą per jos azoto atomą;

R¹², R¹³ ir R¹⁴, nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, -C₁₋₁₂alkilas, -C₂₋₁₂alkenilas, -C₂₋₁₂alkinilas, -O-C₁₋₁₂alkilas, -O-C₂₋₁₂alkenilas, -O-C₂₋₁₂alkinilas, -C₃₋₇cikloalkilas, -C₃₋₇cikloalkenilas, linijinis arba ciklinis heteroalkilas, arilas, heteroarilas arba -Y;

X yra deguonis arba siera;

Y yra halogenas;

n yra sveikas skaičius, pasirinktas iš 0, 1 arba 2;

m yra sveikas skaičius 1 arba 2;

p yra sveikas skaičius, pasirinktas iš 1-4; ir

q yra sveikas skaičius 1-12.

Čia vartojamas terminas "alkilas" (vienas arba derinyje) reiškia tiesiosios grandinės arba šakotosios grandinės sočiųjų angliavandenilių grupes nuo C₁ iki C₇, jeigu nėra pažymėta kitokiu grandinės ilgio rodikliu. Čia vartojamas terminas "žemesnysis alkilas" apima nuo C₁ iki C₄, jeigu nėra pažymėta kitokiu grandinės ilgio rodikliu. Alkilo grupių pavyzdžiais yra metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, izobutilas, n-butilas, n-heksilas ir panašios.

Terminas "halogenalkilas" čia yra apibūdinamas kaip alkilas su vienu arba daugiau halogenų. Terminas "cikloalkilas" čia apima ciklinių

angliavandenilių radikalus nuo C_3 iki C_7 . Kai kuriais cikloalkilo radikalų pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas ir ciklopentilas.

Terminas "arilas" (vienas arba derinyje) čia yra apibūdinamas kaip monociklinė arba policiklinė grupė, geriausia monociklinė arba biciklinė grupė, t.y. fenilas arba naftilas, kuri gali būti be pakaitų arba turėti, pavyzdžiui, vieną arba daugiau pakaitų, ypatingai nuo vieno iki trijų pakaitų, pasirinktų iš halogeno, alkilo, hidroksilo, alkoksigrupės, halogenalkilo, nitrogrupės, aminogrupės, acilaminogrupės, alkiltiogrupės, alkilsulfinilo ir alkilsulfonilo. Kai kuriais arilo grupių pavyzdžiais yra fenilas, 2-chlorfenilas, 3-chlorfenilas, 4-chlorfenilas, 2-metilfenilas, 4-metoksifenilas, 3-trifluormetilfenilas, 4-nitrofenilas ir panašios.

Terminas "heteroarilas" čia yra apibūdinamas kaip 5-narė arba 6-narė hetrociklinė aromatinė grupė, kuri gali turėti kondensuotą benzeno žiedą ir kuri gali būti be pakaitų arba turėti, pavyzdžiui, vieną arba daugiau pakaitų, ypatingai nuo vieno iki trijų pakaitų, pasirinktų iš halogeno, alkilo, hidroksilo, alkoksigrupės, halogenalkilo, nitrogrupės, aminogrupės, acilaminogrupės, alkiltiogrupės, alkilsulfinilo ir alkilsulfonilo.

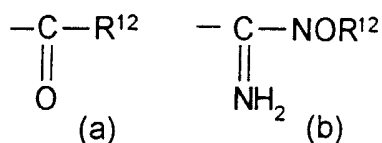
Terminas "halogenas" čia apima fluorą, chlorą, bromą ir jodą.

Terminai "linijinis ir ciklinis heteroalkilas" yra apibūdinami pagal terminą "alkilas", kuriame anglies atomai tinkamai pakeisti kitais atomais, kaip antai azotu arba siera, susidarant chemiškai stabilioms grupėms.

Be to, aukščiau paminėtos grupės buvo pateiktos su skliausteliais "()", apimančiais tam tikrus atomus arba atomų grupes, kur atrodo, kad reikia paaiškinti molekulinę struktūrą arba ryšių schemas. Konkrečiau, atskiras atomas, kaip antai "O", arba atomų grupė, kaip antai " NH_2 ", gali būti duota skliausteliuose vienos iš aukščiau pateiktų grupių formulės viduje [žr., pavyzdžiui, kai R^7 yra $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}OR^{13}$, $-C(NH_2)(NOR^{12})$ ir t.t.]. Tokioje situacijoje skliausteliai parodo, kad juose esantis atomas arba atomų grupės yra prijungtos prie artimiausio prieš juos esančio chemiškai tinkamo atomo, kuris nėra paimtas į skliaustelius.

Konkrečiau tariant, pavyzdžiui, $-C(O)R^{12}$ reiškia funkcinę grupę, kurioje deguonis yra prijungtas prie anglies - artimiausio prieš jį esančio atomo, kuris

nėra paimtas į skliaustelius ir yra chemiškai tinkamas ryšio sudarymui pagal klasikinę orbitalinę ryšio teoriją. Kitu atveju, laikoma, kad $-C(NH_2)(NOR^{12})$ vaizduoja funkcinę grupę, kurioje azotas, esantis ir NH_2 ir NOR^{12} grupėje yra prijungtas prie anglies - artimiausio prieš jį esančio atomo, kuris nėra paimtas į skliaustelius. Šie pavyzdžiai yra pailiustruoti žemiau (a) ir (b) formulėmis. Specialistams bus aišku, kad atitinkamos ryšių schemas (pvz. viengubas, dvigubas ryšys ir t.t.) yra aiškus iš orbitalinio ryšio taisyklių.



Be to, kai kurios iš aukščiau minėtų funkcinų grupių buvo pateiktos su skliausteliais "()", apimančiais tam tikrus atomus arba atomų grupes, kur tuoj pat po skliaustelių eina alfabetinis arba skaitmeninis indeksas [žr., pavyzdžiui, kai R^7 yra ... $-CONR^{12}(CH_2)_qOCH_3$]. Tokioje situacijoje yra laikoma, kad juose esantis atomas arba atomų grupė funkcinėje grupėje pasikartoja indekse nurodytą skaičių kartų. Pavyzdžiui, jeigu $q = 2$, kai R^7 yra $-CONR^{12}(CH_2)_qOCH_3$, tai $R^7 = -CONR^{12}CH_2CH_2OCH_3$.

Specialistams suprantama, kad (I) formulės junginiuose yra stereocentrai. Tuo būdu, šis išradimas apima visus galimus (I) formulės stereoizomeras ir geometrinius izomeras ir apima ne tik raceminius junginius, bet taip pat ir optiškai aktyvius izomeras. Jeigu norima turėti (I) formulės junginį kaip atskirą enantiomerą, jį galima gauti arba išskirstant galutinį produktą arba panaudojant stereospecifinę sintezę tiek iš izomeriškai grynos pradinės medžiagos, tiek ir iš bet kurio patogaus tarpinio junginio. Galutinio produkto, tarpinio junginio arba pradinės medžiagos išskirstymas gali būti vykdomas bet koku šioje srityje žinomu tinkamu metodu. Žr., pavyzdžiui, E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (Mcgraw Hill, 1962) ir S.H. Wilen, Tables of Resolving Agents. Be to, tais atvejais, kai yra galimi (I) formulės junginių tautomerai, šis išradimas apima visas šių junginių tautomerines formas.

Žemiau išvardinti kai kurie konkretūs (I) formulės junginiai, kurių sintezė buvo atlikta pagal toliau einantį skyrelį "Pavyzdžiai".

Junginio Nr.

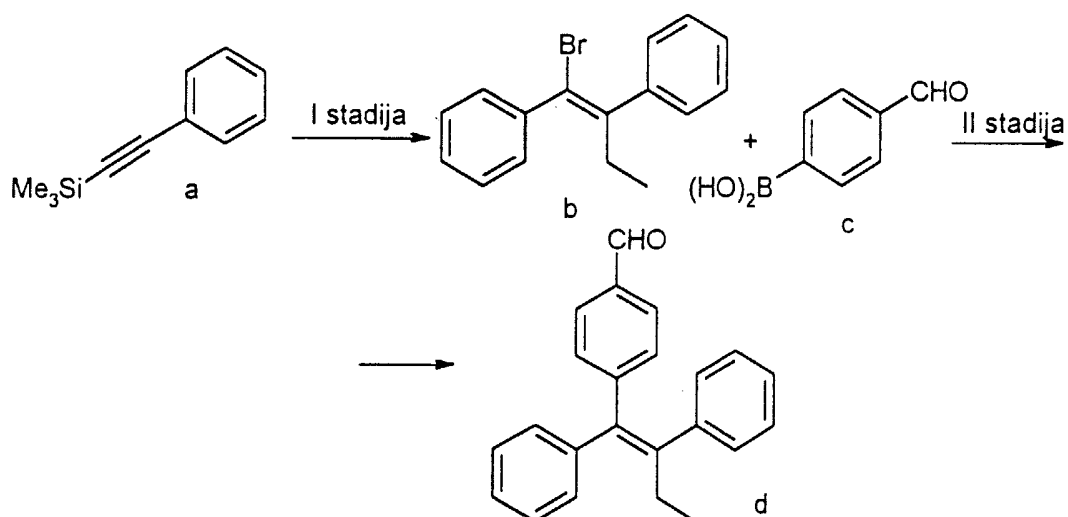
1. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilakrilamidas.
2. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilpropionamidas.
3. 2-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-ciklopropankarboksirūgšties dietilamidas.
4. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietil-2-metilakrilamidas.
5. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-but-2-eno rūgšties dietilamidas.
6. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-akrilo rūgšties metilo esteris.
7. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-akrilonitrilas.
8. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-akrilo rūgšties tret-butilo esteris.
9. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-akrilo rūgštis.
10. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-onas.
11. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-(3-metoksipropil)akrilamidas.
12. N,N-Dicikloheksil-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-akrilamidas.
13. N-(2-Dimetilaminoetil)-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-etilakrilamidas.
14. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-metil-N-oktil-akrilamidas.
15. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-akrilamidas.
16. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-etilakrilamidas.
17. 1-Amino-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-prop-2-en-1-ono oksimas.
18. 3-{2-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-vinil}-5-metil-[1,2,4]-oksadiazolas.
19. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-prop-2-en-1-olis.
20. {3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-alil}-dimetilaminas.
21. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietiltioakrilamidas.
22. 3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-(3-hidroksipropil)akrilamidas.

Paprastai (I) formulės junginiai gali būti pagaminami pagal toliau duodamas sintezės schemas. Visose žemiau aprašytose sintezės schemose specialistams gerai suprantama, kad esant reikalui pagal bendruosius chemijos principus turi būti naudojamos blokuojančios grupės. Galutinėse sintezės stadijose tokios blokuojančios grupės yra pašalinamos bazinėmis, rūgštinėmis arba hidrinimo sąlygomis, kurios yra nesunkiai suprantamos šios srities specialistams. Naudojant atitinkamas manipuliacijas ir bet kurių

cheminių grupių apsaugą, čia neparodytų bet kokių (I) formulės junginių sintezė gali būti atlikta pagal metodus, analogiškus parodytiems toliau duodamose B-G schemose, o taip pat ir pagal skyrelyje "Pavyzdžiai" aprašytus metodus.

Paprastai sintezė, naudojama šio išradimo junginiams gauti, buvo skirta B-žiedo analogams, turintiems E-konfigūraciją centrinio tetra-pakeisto dvigubo ryšio atžvilgiu, gauti. Vienas (I) formulės junginių gavimo būdas apima toliau parodytą B schemą, kurioje tinkamas bromidas, kaip antai bromidas (b) [pvz. (E)-1-brom-2-fenil-1-(trimetilsilil)-1-butenas] yra sintezuojamas daugelio gramų kiekiais iš acetileno (a), panaudojant Milerio metodą (žr. Miller, R.B.; Al-Hassan, M.I. Stereospecific Synthesis of (Z)-Tamoxifen via Carbometalation of Alkynylsilanes. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2121-2123). Bromidas (b) yra kopuliuojamas su tinkama arilboro rūgštimi, kaip antai (c), katalizuojant paladžiu, ir gaunamas norimo aldehido (d) [pvz. (Z)-1,2-difenil-1-(4-formilfenil)-1-butenas] vienas izomeras. Bromidas (b) ir aldehidas (d) yra labai tinkami tarpiniai junginiai B-žiedo tamoksifeno analogų sintezei.

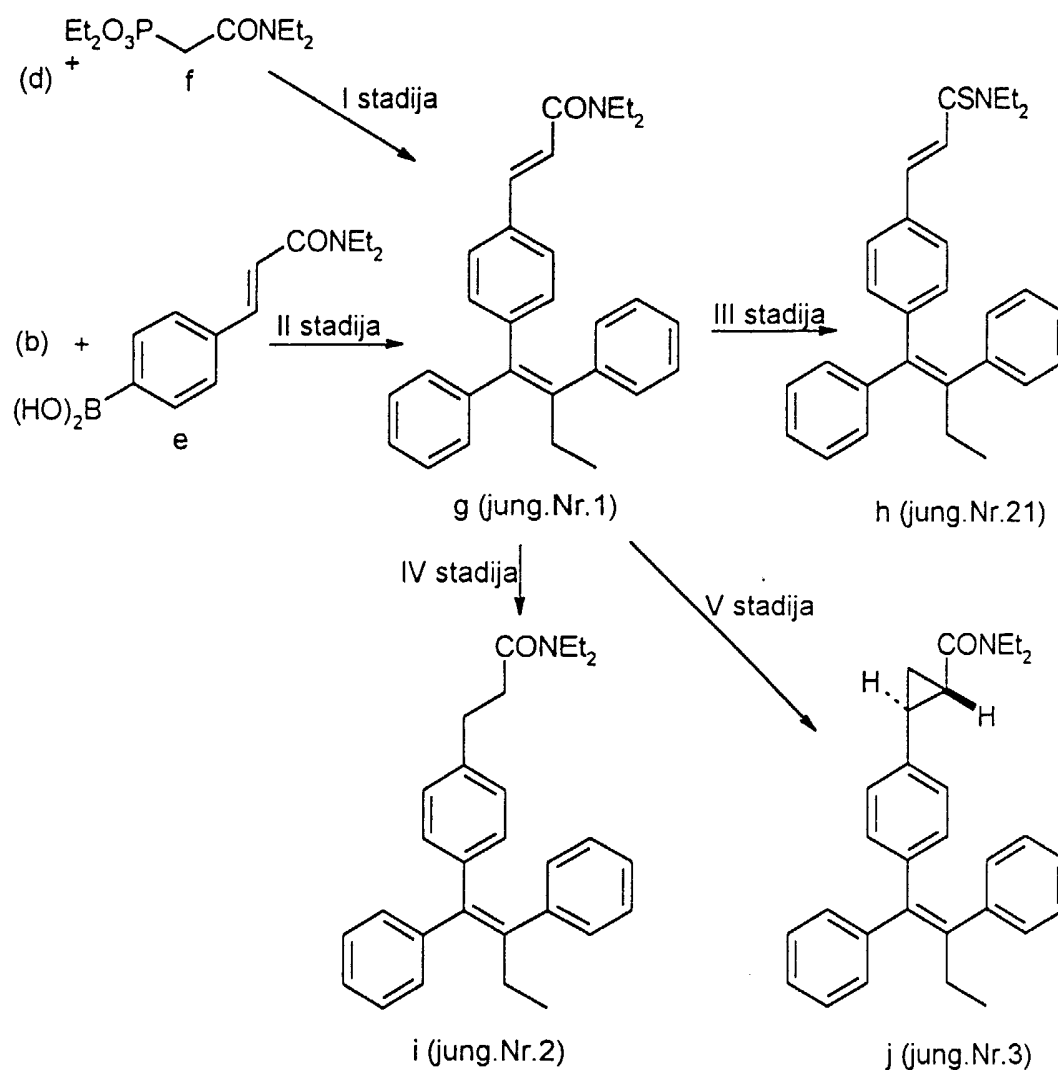
B schema



Kaip pailiustruota toliau C schemeje, bromido (b) kopuliavimas su arilboro rūgštimi (e) duoda α,β -nesotų dietilamidą (g), kuris yra aukščiau nurodytas junginys Nr.1, aprašytas 2 pavyzdyje. Reikia pažymėti, kad šio dietilamido sintezė tokiu keliu geičiausiai duos mažas išėigas dėl arilboro

rūgštis (e) terminio nestabilumo. Taip pat buvo pastebėta tobulinant šio išradimo junginių sintezę, kad dietilamido (g), kaip dominančio junginio (t.y. junginys Nr.1: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)-fenil]-N,N-dietilakrilamidas), identifikacija diktuoja efektyvesnės sintezės poreikį analogo gavimui. Tokiu būdu buvo rasta, kad aldehido (d) Horner-Emmons'o reakcija su fosfonatu (f) duoda dietilamidą (g) daug didesne išeiga.

C schema



Be to, aukščiau duota schema iliustruoja, kad α,β -nesotus dietilamidas (g) gali būti paverčiamas:

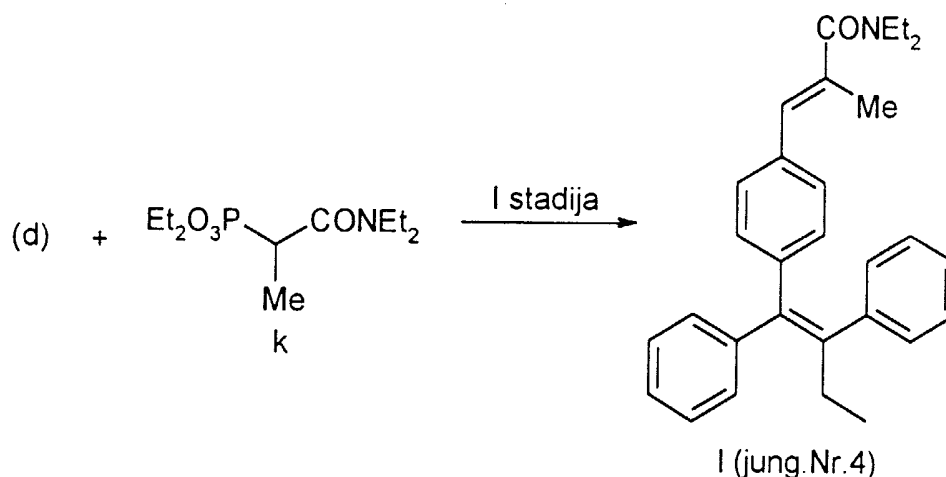
(a) tioamidu (h) [junginys Nr.21: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietiltioakrilamidas] veikiant Lawesson'o reagentu;

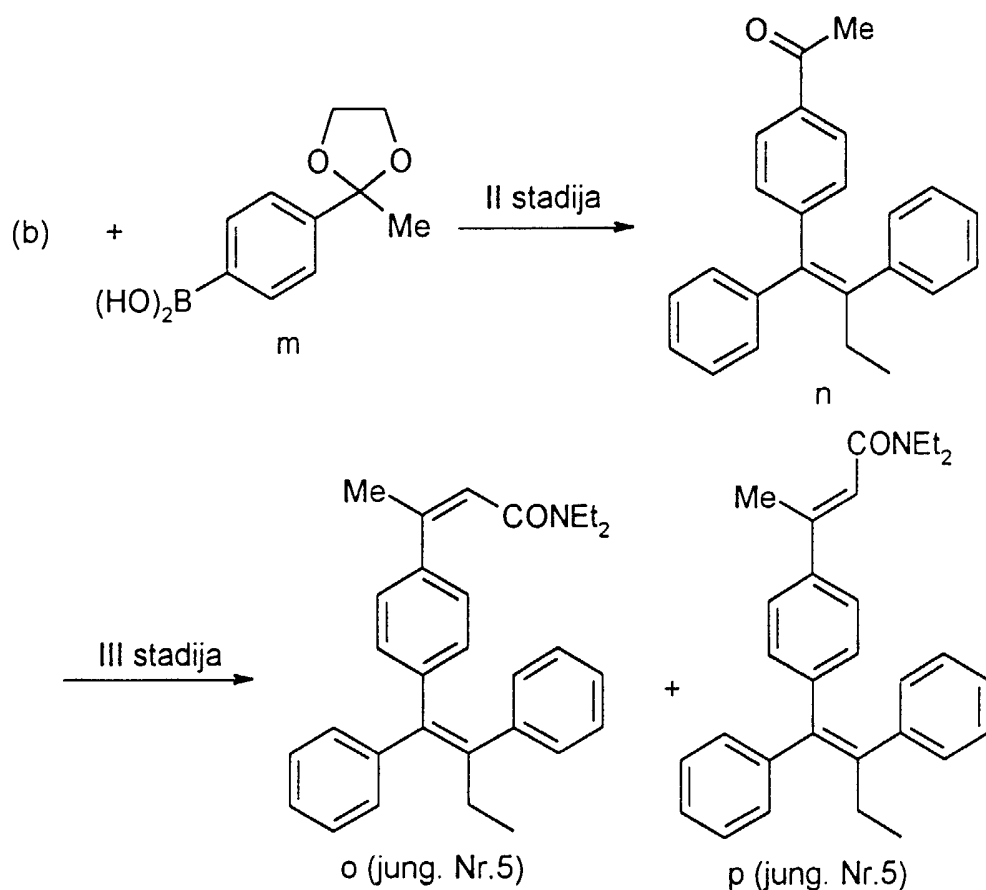
(b) sočiu amidu (i) [junginys Nr.2: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilpropionamidas] hidrinant; arba

(c) ciklopropilamidu (j) [junginys Nr.3: 2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-ciklopropankarboksirūgšties dietilamidas] veikiant Corey ilidu.

Remiantis toliau duodama D schema, dietilamido (g) analogai, turintys α,β -nesotų ryšį su trimis pakaitais, gali būti sintezuojami iš tinkamo aldehido, kaip antai (d), arba tinkamo ketono, kaip antai (n). Konkrečiau, gali būti naudojama metilfosfonato (k) Horner-Emmons reakcija su aldehidu (d), duodanti α -metilamidą (l) [junginys Nr.4: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietil-2-metilakrilamidas], kaip vieną izomerą, ir gali būti naudojama fosfonato (f) reakcija su ketonu (n), duodanti E ir Z- β -metilamidų (o, p) mišinį [junginys Nr.5: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-but-2-eno rūgšties dietilamidas - (Z) ir (E) izomerai], kuris gali būti išskirstytas sparčiosios chromatografijos metodu, ir po to jų santykinė stereochemija nustatyta ^1H BMR NOE tyrimais.

D schema

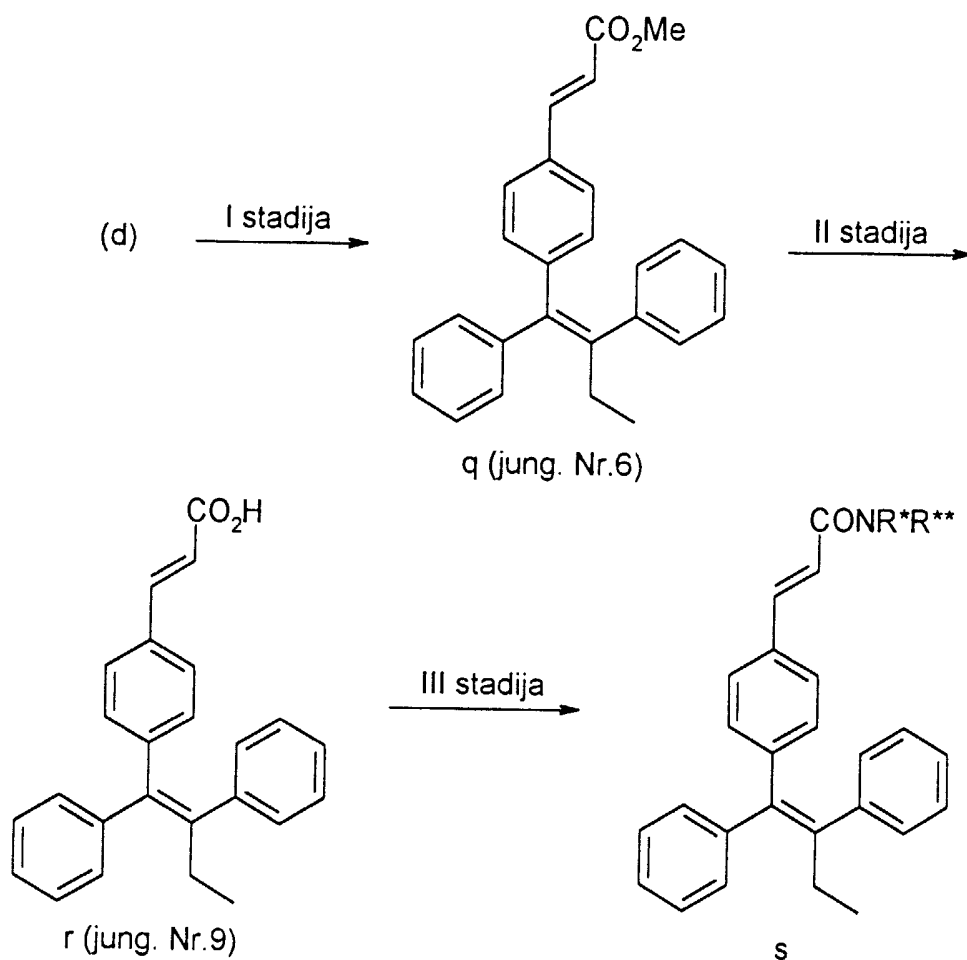




Remiantis toliau duodama E schema, karboksirūgštis (r) [junginys Nr.9:

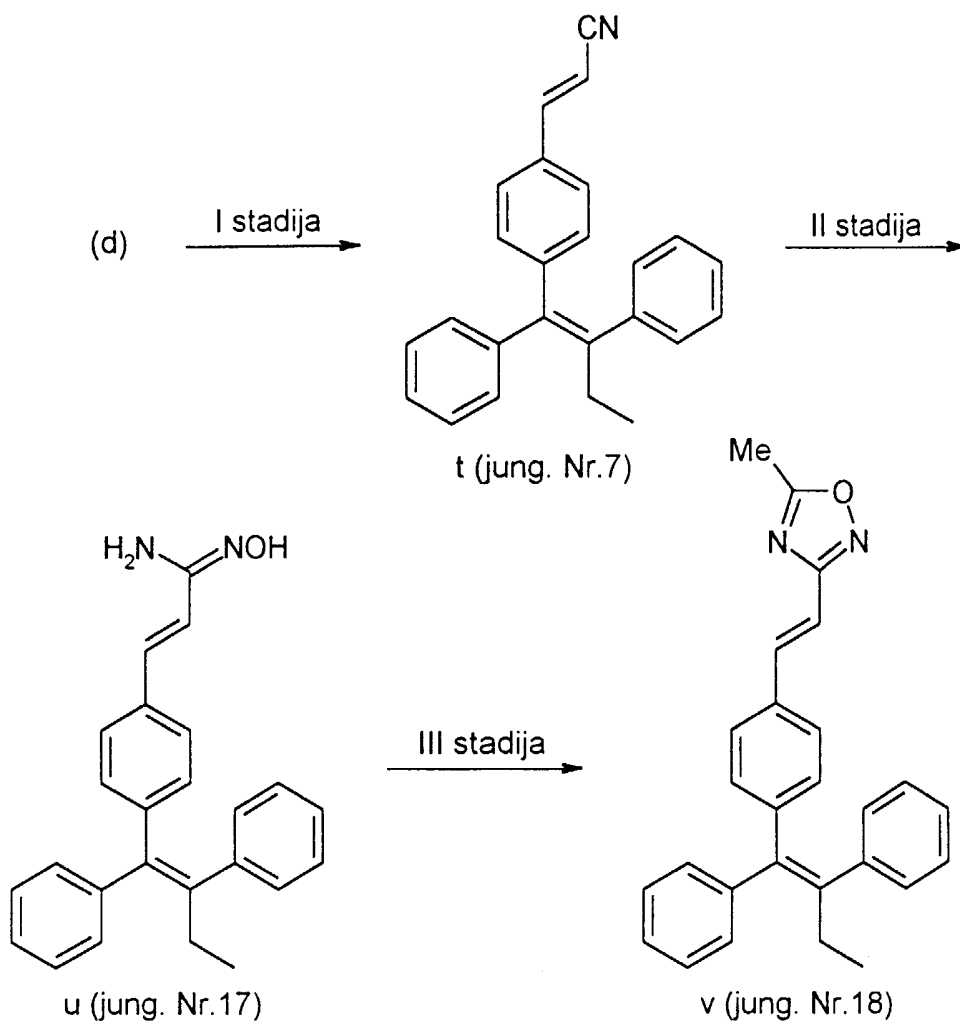
3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgštis] gali būti gauta muilinant metilo esterį (q) [junginys Nr.6: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties metilo esteris], kuris, savo ruožtu, gali būti sintezuojamas kondensuojant aldehydą (d) su trimetilfosfonacetatu, kaip parodyta D schemoje. E schema taip pat iliustruoja kaip karboksirūgštis (r) gali būti panaudojama kaip pagrindinis tarpinis junginys eilės įvairių α,β -nesočių amidų sintezei, kopuliuojant su įvairiais linijiniais ir cikliniais alkil- ir heteroalkilaminais.

E schema



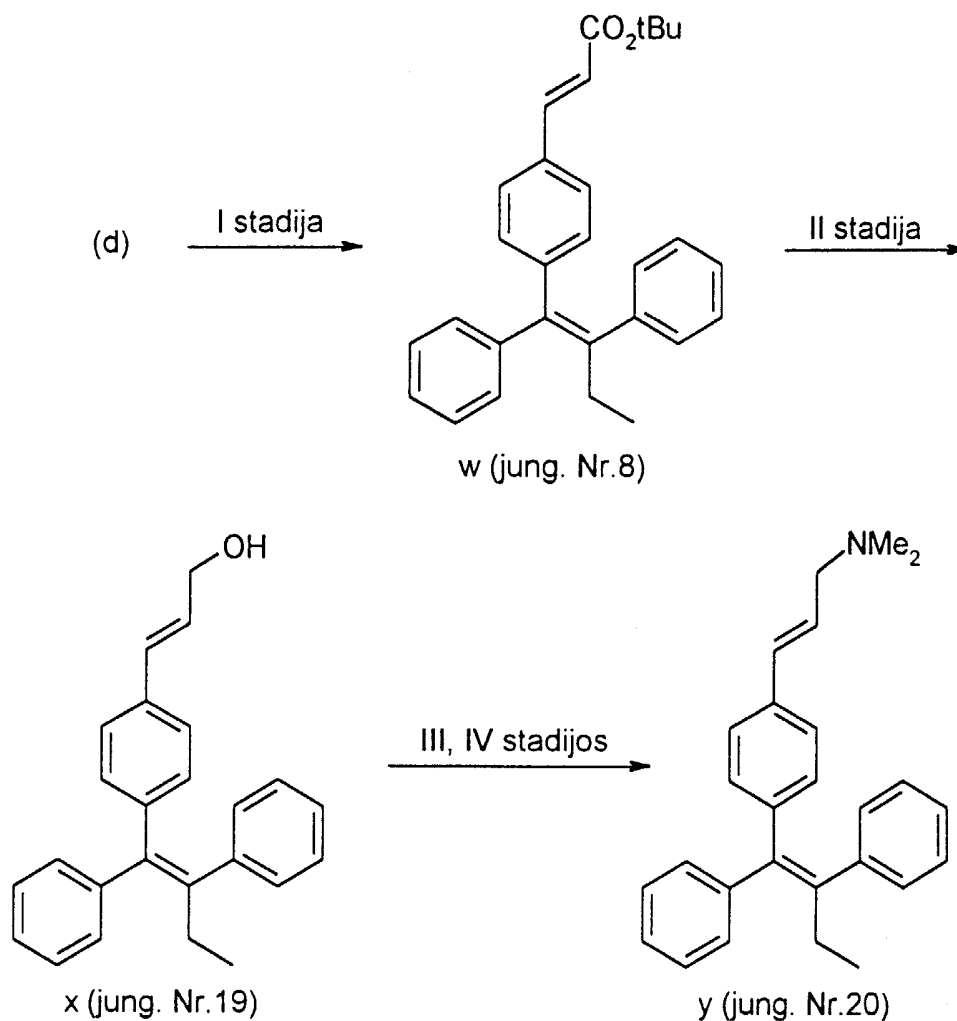
Remiantis toliau duodama F schema, oksadiazolas (v) [junginys Nr.18: 3-{2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-vinil}-5-metil-[1,2,4]-oksadiazolas] gali būti sintezuojamas iš nitrilo (t) [junginys Nr.7: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-akrilonitrilas], veikiant jį hidroksilaminu, gaunant amidoksimą (u) [junginys Nr.17: 1-amino-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-prop-2-en-1-ono oksimas], o po to ciklizuojant acto rūgšties anhidridu.

F schema



Remiantis toliau duodama G schema, alkoholis (x) [junginys Nr.19: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]prop-2-en-1-olis] ir dimetilaminas (y) [junginys Nr.20:

{3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-alil]}dimetilaminas] gali būti sintazuojami iš t-butilo esterio (w) [junginys nr.8: 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties tret-butilo esteris] redukuojant hidridu, po to mezilinant ir alkilinant dimetilaminu.

G schema**BENDROSIOS METODIKOS**

Jeigu nenurodyta kitaip, visos pradinės medžiagos buvo gautos iš prekybininkų ir naudotos be papildomo gryninimo. Lydymosi temperatūros buvo nustatomos kapiliaruose Mel-Temp prietaisu ir yra ne Koreguotos. ^1H BMR ir ^{13}C BMR spektrai gauti Varian Unity-300 ir Varian XRL-300 spektrometrais, vidiniu standartu naudojant TMS CDCl_3 . Cheminiai poslinkiai duoti m.d. (s); multiplietiškumas pažymėtas s (singletas), d (dubletas), t (tripletas), kv (kvartetas), m (multipletas), pl (išplitęs). Sukinio-sukinio sąveikos konstantos (J) nurodytos Hz. Mikroanalizės atliktos Atlantic Microlabs, Inc. ir visos reikšmės yra $\pm 0,4$ % teorinių reikšmių ribose. Masių

spektrai gauti JEOL JMS-AX505HA masių spektrometru, naudojant bombardavimo greitais atomais jonizaciją. Infraraudonieji spektrai užrašyti Perkin-Elmer 1280 infraraudonųjų spindulių spektrometru. Analitinė plonasluoksnė chromatografija atlikta naudojant EM Science silicio dioksidu 60 F₂₅₄ padengtas stiklines plokštes, o ryškinama UV šviesa, jodu arba amonio molibdatu. Sparčioji chromatografija buvo vykdoma per EM Science 230-400 mešų silikagelį. MPLC buvo vykdoma Pharmacia LKB Series sistema, naudojant Rainin Dynamax UV-C detektorių ir Merck Lobar Si60 (40-63 mm) silikagelio kolonėlę. HPLC buvo vykdoma Shimadzu LC-6A Series HPLC, naudojant arba Rainin Dynamax C₁₈ RP kolonėlę, arba Rainin Dynamax Silica kolonėlę. Visi tirpikliai buvo reagentinio grynumo laipsnio ir naudoti negryninti. (E)-1-Brom-2-fenil-1-(trimetilsilil)-1-butenas [žr. (b), aukščiau duota B schema] buvo pagamintas pagal Miller metodą, kaip nurodyta aukščiau, o 4-formilboro rūgštis buvo pagaminta pagal Noth metodą (žr. Feulner, H.; Linti, G.; Noth, H. Preparation and Structural Characterization of p-Formylbenzeneboronic Acid. *Chem. Ber.* 1990, 123, 1841-1843). Boro rūgštys [žr. (e) ir (m) atitinkamai C ir D schemose] buvo pagamintos Glaxo Group Research Ltd., Hertfordshire, UK atitinkamai iš 3-(4-bromfenil)-N,N-dietilakrilamido ir 4-bromacetofenono, naudojant Gilman metodą (žr. Gilman, H.; Santucci, L.; Swayampati, D. R.; Ranck, R. O. Hydroxybenzeneboronic Acids and Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3077-3082).

PAVYZDŽIAI

Toliau aprašyti junginiai buvo pagaminti pagal aukščiau nurodytas bendras sintezės metodikas ir pateikiami čia, norint geriau pailustruoti kaip pagaminti įvairius šio išradimo junginius. Toliau duodami pavyzdžiai yra skirti iliustracijai ir nelaikoma, kad jie apriboja šio išradimo apimtį.

1 pavyzdys

(Z)-1,2-Difenil-1-(4-formilfenil)-1-butenas

1,0 g (3,5 mmol) (E)-1-brom-2-fenil-1-(trimetilsilil)-1-butenol, 625 mg (4,2 mmol, 1,2 ekv.) boro rūgšties [žr. (c), B schema] ir 400 mg (0,35 mmol, 0,1 ekv.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ tirpalas 10 ml DME veikiamas 2 ml 2N Na_2CO_3 ir po to virinama su grįžtamu šaldytuvu 6 val. Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros, supilamas į NaHCO_3 (40 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 40 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 20/1, gaunama 700 mg (69 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga: ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 9,82 (s, 1H), 7,55-7,00 (m, 14H), 2,48 (kv, 2H), 0,97 (t, 3H); mažos skiriamosios gebos MS m/e 313 (MH^+). [žr., pavyzdžiui (d), aukščiau duota B schema].

2 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilakrilamidas

A metodika. 51 mg (0,18 mmol, 1,1 ekv.) (E)-1-brom-2-fenil-1-(trimetilsilil)-1-butenol, 40 mg (0,16 mmol) boro rūgšties [žr. (e), C schema] ir 20 mg (16,2 mmol, 0,1 ekv.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ tirpalas 5 ml DME veikiamas 0,5 ml 2N Na_2CO_3 ir po to virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros, supilamas į NaHCO_3 (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 20 ml), džiovinamas (MgSO_4) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 3/1, gaunama 10 mg (15 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 138-140 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,53 (d, 1H, $J = 15,4$), 7,38-7,11 (m, 12H), 6,86 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,66 (d, 1H, $J = 15,4$), 3,40 (m, 4H), 2,47 (kv, 2H, $J = 7,3$), 1,19 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); didelės skiriamosios gebos MS apskaičiuota 410,2483, rasta 410,2484.

B metodika. Panaudojus dietilo dietilkarbamoilmetilenfosfonatą [žr. (f), C schema], kaip nurodyta bendruosiuose metoduose Horner-Emmons

kopuliavimui (žr. toliau duodamą 7 pavyzdį), su aldehidu - (Z)-1,2-difenil-1-(4-formilfenil)-1-butenu, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, naudojant eliuavimą heksano/etilacetato nuo 20/1 iki 2/1 gradientu, gaunama 110 mg (42 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 137-138 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,53 (d, 1H, J = 15,4), 7,36-7,11 (m, 12H), 6,86 (d, 2H, J = 8,3), 6,66 (d, 1H, J = 15,4), 3,42 (m, 4H), 2,47 (kv, 2H, J = 7,3), 1,19 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, J = 7,3); Analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (g), aukščiau duota C schema].

3 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietiltioakrilamidas

65 mg (0,16 mmol) 3-[4-1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilakrilamido (žr. 2 pavyzdį) ir 39 mg (95,2 mmol, 0,6 ekv.) Lawesson'o reagento mišinys 2 ml sauso tolueno kaitinamas 85 °C temperatūroje 2 val. Tirpalas atvėsintas iki kambario temperatūros ir supilamas tiesiai į sparčiosios chromatografijos silikagelio kolonėlę. Išgryninus eliuuojant heksanu/etilacetatu 10/1, gaunama 54 mg (83 %) aukščiau minėto norimo tioamido, kuris yra geltona putų pavidalo medžiaga: lyd. temp. 43-61 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,85 (d, 0,5H), 7,75 (d, 0,5H), 7,65 (d, 0,5H), 7,40-6,80 (m, 13,5H), 4,05 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,30 (m, 6H), 0,95 (m, 3H); ^{13}C BMR (CDCl_3 , 75 MHz) s 193,83, 144,56, 143,96, 143,18, 143,11, 141,92, 138,26, 133,00, 131,22, 130,83, 129,66, 128,28, 128,01, 127,91, 127,86, 127,70, 127,48, 127,02, 126,83, 126,45, 124,04, 48,54, 46,40, 29,19, 13,86, 13,67, 13,62, 11,66; IR (CHCl_3) 3050, 1520, 1210, 950, 750; analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NS}$), C, H, N. [žr., pavyzdžiui (h), aukščiau duota C schema].

4 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilpropionamidas

50 mg (0,12 mmol) 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilakrilamido (žr. 2 pavyzdį) ir 3 mg tris(trifenilfosfin)rodžio(I) chlorido (Wilkinson'o katalizatorius) tirpalas 1 ml sauso tolueno maišomas H₂ dujų atmosferoje 50 °C temperatūroje 16 val. Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir vakuume nugarinamas toluenas. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 2/1, gaunama 48 mg (95 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva: ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz) s 7,37-7,11 (m, 10H), 6,85 (d, 2H, J = 8,3), 6,78 (d, 2H, J = 8,3), 3,31 (kv, 2H, J = 7,1), 3,08 (kv, 2H, J = 7,3), 2,81 (t, 2H, J = 8,3), 2,44 (m, 4H), 1,03 (m, 6H), 0,91 (t, 3H, J = 7,3); mažos skiriamosios gebos MS m/e 412 (MH⁺); analizė (C₂₉H₃₃NO) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (i), aukščiau duota C schema].

5 pavyzdys

2-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]ciklopropankarboksirūgšties dietilamidas

12 mg (0,24 mmol, 2,0 ekv.) natrio hidrido (50 % alyvoje) ir 54 mg (0,24 mmol, 2,0 ekv.) trimetilokso sulfonio jodido tirpalas 2 ml sauso dimetilsulfoksido maišomas 30 min. kambario temperatūroje; per šį laiką nustoja skirtis dujos. Po to supilamas 50 mg (0,12 mmol) amido, pagaminto 2 pavyzdyje, tirpalas 0,5 ml dimetilsulfoksido, ir gautas tirpalas kaitinamas 50 °C temperatūroje 16 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, supilamas į 20 ml H₂O ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 20 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄), ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Išgryninus liekaną MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 4/1, gaunama 32 mg (62 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 42-44 °C; ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz) s 7,37-7,10 (m, 10H), 6,76 (m, 4H), 3,38 (kv, 4H, J = 7,1), 2,45 (kv, 2H, J = 7,4), 2,30 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,11 (m, 7H), 0,92 (t, 3H, J = 7,4); mažos skiriamosios gebos MS m/e 424 (MH⁺); analizė (C₃₀H₃₃NO) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (j), aukščiau duota C schema].

6 pavyzdys**(Metil)dietilo dietilkarbamoilmetilenfosfonatas**

Į atšaldytą (-78 °C) 500 mg (2,0 mmol) dietilo dietilkarbamoilmetilenfosfonato tirpalą 5 ml sauso THF supilama 4,4 ml (2,2 mmol, 1,1 ekv.) KN(TMS)₂ (0,5 M toluene) tirpalo. Gautas tirpalas maišomas 10 min., po to pridedama 0,15 ml (2,4 mmol, 1,2 ekv.) gryno metilo jodido. Gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, maišoma 1 val., po to supilama į sotų natrio chlorido tirpalą ir ekstrahuojama etilacetatu (2 x 60 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄) ir vakuume nugarinamas tirpiklis. Išgryninus geltoną liekaną distiliuojant Kügelrohr'o distiliatoriumi, gaunama 525 mg (100 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra skaidri, bespalvė alyva: vir. temp. 155 °C 20 Pa slėgyje; ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz) s 4,18 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 1,37 (m, 9H), 1,18 (m, 6H). [žr., pavyzdžiui (k), aukščiau duota C schema].

7 pavyzdys**Horner-Emmons reakcijų su (Z)-1,2-difenil-1-(4-formilfenil)-1-butenu bendroji metodika**

Į mišomą 0 °C temperatūros 1,2 ekv. atitinkamo fosfonato tirpalą sausame THF supilamas 1,2 ekv. KN(TMS)₂ tirpalas (0,5 M toluene). Gautas tirpalas pamaišomas 15 min. 0 °C temperatūroje, po to atšaldoma iki -78 °C ir sulašinamas (Z)-1,2-difenil-1-(4-formilfenil)-1-butenio tirpalas THF. Gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros, maišoma 4 val., po to, norint, kad reakcija pilnai įvyktų, pašildoma 50 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, supilamas į sotų natrio chlorido tirpalą ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄), tirpiklis nugarinamas vakuume ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu.

8 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietil-2-metilakrilamidas

Panaudojus (metil)dietilo dietilkarbamoilmetilenfosfonatą pagal aukščiau aprašytą metodiką, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 3/1, gaunama 36 mg (53 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva: ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,39-7,11 (m, 10H), 6,97 (d, 2H, $J = 8,0$), 6,85 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,32 (s, 1H), 3,38 (m, 4H), 2,47 (kv, 2H, $J = 7,3$), 2,00 (s, 3H), 1,14 (t, 6H, $J = 7,1$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 424; analizė ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (I), aukščiau duota D schema].

9 pavyzdys**(Z)- ir (E)-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]but-2-eno rūgšties dietilamidas**

Panaudojus dietilo dietilkarbamoilmetilenfosfonatą pagal aukščiau aprašytą metodiką, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 5/2, gaunama 95 mg (49 %) aukščiau minėto norimo junginio (Z)-izomero, kuris yra balta kieta medžiaga, ir 11 mg (6 %) (E)-izomero, kuris yra bespalvė alyva. (Z)-izomero analizės duomenys: lyd. temp. 109-111 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,39-7,09 (m, 12H), 6,85 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,20 (d, 1H, $J = 1,0$), 3,44 (kv, 2H, $J = 7,1$), 3,33 (kv, 2H, $J = 7,1$), 2,47 (kv, 2H, $J = 7,5$), 2,16 (d, 3H, $J = 1,0$), 1,13 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,6$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 424; analizė ($\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}$) C, H, N. (E)-izomero analizės duomenys: ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,36-7,09 (m, 10H), 7,00 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,81 (d, 2H, $J = 8,2$), 5,80 (d, 1H, $J = 1,0$), 3,22 (kv, 2H, $J = 7,2$), 2,91 (kv, 2H, $J = 7,1$), 2,45 (kv, 2H, $J = 7,6$), 2,04 (d, 3H, $J = 1,0$), 0,89 (m, 6H), 0,74 (t, 3H, $J = 7,6$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 424. [žr., pavyzdžiui (o, p), aukščiau duota D schema].

10 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties metilo esteris

Panaudojus trimetilfosfonacetatą pagal aukščiau aprašytą metodiką, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 20/1, gaunama 2,33 g (100 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 133-135 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,53 (d, 1H, $J = 16,0$), 7,39-7,10 (m, 12H), 6,88 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,27 (d, 1H, $J = 16,0$), 3,76 (s, 3H), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,3$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 369; analizė ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (q), aukščiau duota E schema].

11 pavyzdys**3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]akrilonitrilas**

Panaudojus dietilcianometilfosfonatą pagal aukščiau aprašytą metodiką, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 10/1, gaunama 125 mg (93 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva, sukietėjanti stovint: lyd. temp. 101-102 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,40-7,07 (m, 13H), 6,90 (d, 2H, $J = 8,6$), 5,79 (d, 1H, $J = 16,6$), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,3$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); analizė ($\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (t), aukščiau duota F schema].

12 pavyzdys**3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties tret-butilo esteris**

Panaudojus t-butildietilfosfonacetatą pagal aukščiau aprašytą metodiką, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 20/1, gaunama 52 mg (95 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 139-140 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,44-7,09 (m, 13H), 6,86 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,20 (d, 1H, $J = 16,1$), 2,47 (kv, 2H, $J = 7,4$), 1,49 (s, 9H), 0,93 (t, 3H, J

= 7,4); mažos skiriamosios gebos MS m/e 373 nėra MH^+ ; analizė ($C_{29}H_{30}O_2$) C, H. [žr., pavyzdžiui (w), aukščiau duota G schema].

13 pavyzdys

1-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]etanonas

172 mg (0,60 mmol) (E)-1-brom-2-fenil-1-(trimetilsilil)-1-butenolio [žr. (b), aukščiau duota B schema], 125 mg (0,60 mmol, 1,0 ekv.) boro rūgšties [žr. (m), aukščiau duota D schema] ir 70 mg (0,06 mmol, 0,1 ekv.) $Pd(PPh_3)_4$ tirpalas 8 ml DME veikiamas 0,4 ml 2N Na_2CO_3 ir po to virinama su grįžtamu šaldytuvu 18 val. Tirpalas atvėsinaamas iki kambario temperatūros, supilamas į sotų NaCl tirpalą (20 ml), ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 20 ml), džiovinamas ($MgSO_4$) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 20/1, gaunama 152 mg (78 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra geltona kieta medžiaga: 1H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) s 7,6 (d, 2H), 7,45-7,10 (m, 10H), 6,98 (d, 2H), 2,48 (m, 3H), 0,94 (t, 3H). [žr., pavyzdžiui (n), aukščiau duota D schema].

14 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgštis

Į 600 mg (1,6 mmol, 1,0 ekv.) esterio, pagaminto pagal 10 pavyzdyje aprašytą metodiką, tirpalą 90 ml metanolio/THF 1/2 per 2 minutes sulašinama 50 ml (16 mmol, 10,0 ekv.) 0,2 M KOH. Gautas tirpalas maišomas 18 val. kambario temperatūroje ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama 30 ml 1M HCl ir ekstrahuojama etilacetatu (2 x 60 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami ($MgSO_4$) ir tirpikliai nugarinami vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant metileno chloridą/metanolį 95/5, gaunama 370 mg (63 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 148-150 °C; 1H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) s 7,60 (d, 1H, J = 15,9), 7,39-7,10 (m, 12H),

6,89 (d, 2H, J = 8,1), 6,27 (d, 1H, J = 15,9), 2,48 (kv., 2H, J = 7,3), 0,93 (t, 3H, J = 7,3); mažos skiriamosios gebos MS m/e 355; analizė ($C_{25}H_{22}O_2$) C, H. [žr., pavyzdžiui (r), aukščiau duota E schema].

15 pavyzdys

Kopuliavimo reakcijų su 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgštimi bendroji metodika

Į 1,0 ekv. rūgšties (20) tirpalą sausame metileno chloride pridedama 1,0 ekv. EDC, 1,3 ekv. HOBT ir 1,0 Ekv. Et_3N , o po to 1,2 ekv. atitinkamo amino. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 18 val., po to supilamas į 20 ml H_2O ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu (2 x 60 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, plaunami H_2O (1 x 20 ml), džiovinami ($MgSO_4$), tirpiklis nugarinamas vakuume ir liekana gryninama sparčiąja chromatografija per silikagelį, MPLC per silikagelį arba perkristalinant.

16 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-onas

Panaudojus morfoliną, po to išgryninus MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 2/1, ir perkristalinus iš karšto heksano, gaunama 12 mg (14 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 150-154 °C; 1H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) s 7,53 (d, 1H, J = 15,4), 7,39-7,10 (m, 12H), 6,87 (d, 2H, J = 8,3), 6,67 (d, 1H, J = 15,4), 3,65 (m, 8H), 2,48 (kv, 2H, J = 7,3), 1,26 (platus, 8H), 0,93 (t, 3H, J = 7,3); mažos skiriamosios gebos MS m/e 424; analizė ($C_{29}H_{29}NO_2$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

17 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-(3-metoksipropil)akrilamidas

Panaudojus 3-metoksipropilaminą, po to išgryninus perkristalinat iš karšto heksano/etilacetato 2/1 ir MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 1/2, gaunama 20 mg (30 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 132-135 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,43 (d, 1H, $J = 15,7$), 7,36-7,10 (m, 12H), 7,86 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,20 (d, 1H, $J = 15,7$), 3,46 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,5$), 1,80 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,5$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 426; analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_2$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

18 pavyzdys

N,N-Dicikloheksil-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilamidas

Panaudojus dicikloheksilaminą, po to išgryninus perkristalinat iš karšto heksano/etilacetato 2/1, gaunama 29 mg (28 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 194-200 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,43-7,11 (m, 13H), 6,86 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,69 (d, 1H, $J = 15,4$), 3,50 (m, 2H), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,3$), 1,77-1,62 (2 m, 12H), 1,30-1,10 (m, 8H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 518; analizė ($\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{NO}$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

19 pavyzdys

N-(2-Dimetilaminoetil)-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-etilakrilamido hidrooksalatas

Panaudojus 2-dimetilaminoetilaminą, po to išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, eliuentu naudojant metileno chloridą/metanolį 15/1, po to pagaminus hidrooksalatą su 1,1 ekv. oksalo rūgšties Et_2O , gaunama 58 mg (53 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 145-147 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,51 (d, 1H, $J = 15,1$), 7,38-7,10 (m, 12H), 6,88 (d, 2H), 6,60 (d, 1H, $J = 15,1$), 6,12 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,90 (m, 4H),

2,48 (kv, 2H, $J = 7,4$), 1,20 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,4$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 453; analizė ($C_{31}H_{36}N_2O \cdot C_2H_2O_4$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

20 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-(3-hidroksipropil)akrilamidas

Panaudojus 3-hidroksipropilaminą, po to išgryninus MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksano/etilacetato gradientą nuo 2/1 iki 100 % etilacetato ir perkristalinus iš karšto heksano, gaunama 14 mg (15 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 144-146 °C; 1H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) s 7,47 (d, 1H, $J = 15,6$), 7,36-7,10 (m, 12H), 7,86 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,22 (d, 1H, $J = 15,6$), 3,62 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,47 (kv, 2H, $J = 7,3$), 1,71 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 412; analizė ($C_{28}H_{29}NO_2$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

21 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-metil-N-oktilakrilamidas

Panaudojus N-metil-N-oktilaminą, po to išgryninus MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 3/1, gaunama 56 mg (41 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 108-109 °C; 1H BMR ($CDCl_3$, 300 MHz) s 7,52 (d, 1H, $J = 15,4$), 7,38-7,14 (m, 12H), 6,86 (d, 2H, $J = 7,8$), 6,68 (dd, 1H, $J = 15,4$), 3,00 (d, 4H), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,3$), 1,26 (m, 8H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$), 0,86 (m, 6H); mažos skiriamosios gebos MS m/e 480; analizė ($C_{34}H_{41}NO$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

22 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]akrilamidas

Panaudojus sotų amoniako tirpalą CH_2Cl_2 , po to išgryninus MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 2/1, gaunama 39 mg (39 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 200-202 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,47 (d, 1H, $J = 15,6$), 7,39-7,10 (m, 12H), 6,87 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,27 (d, 1H, $J = 15,6$), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,3$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 354; analizė ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}$) C, H, N.

23 pavyzdys

3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]-N-etilakrilamidas

Į maišomą 0 °C temperatūros 120 mg (0,3 mmol) rūgštis, pagamintos kaip aprašyta 14 pavyzdyje, tirpalą 2 ml sauso metileno chlorido įpilama 0,2 ml (0,4 mmol, 1,2 ekv.) oksalilo chlorido (2M CH_2Cl_2). Gautam tirpalui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Tirpiklis nugarinamas vakuume, liekana ištirpinama 2 ml eterio ir, greitai maišant tirpalą, įpilama 23 ml etilamino (70 masės %, H_2O) (0,4 mmol, 1,2 ekv.) tirpalas 2 ml 1M NaOH. Gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinys supilamas į etilacetatą ir ekstrahuojamas; vandeninis sluoksnis plaunamas etilacetatu (3 x 10 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), tirpiklis nugarinamas vakuume, ir perkristalinus liekaną iš karšto etilacetato, gaunama 45 mg (35 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 192-193 °C; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,45 (d, 1H, $J = 15,6$), 7,39-7,10 (m, 12H), 6,86 (d, 2H, $J = 8,1$), 6,20 (d, 1H, $J = 15,6$), 3,38 (m, 2H, $J = 7,3$), 2,48 (kv, 2H, $J = 7,3$), 1,17 (t, 3H, $J = 7,3$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 382; analizė ($\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (s), aukščiau duota E schema].

24 pavyzdys

1-Amino-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-prop-2-en-1-ono oksimas

Į 78 mg (1,12 mmol, 3,0 ekv.) hidroksilamino hidrochlorido tirpalą 4 ml sauso metanolio įpilama 1,16 ml (1,16 mmol, 3,1 ekv.) natrio metoksido tirpalo metanolyje (1,0 M). Gautas tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 min., po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Supilamas 125 mg (0,37 mmol) nitrilo, pagaminto kaip aprašyta 11 pavyzdyje, tirpalas 2 ml sauso metanolio/THF 2/1, ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 16 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, supilamas į 20 ml sotos NaCl tirpalo, ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 20 ml), džiovinaamas (MgSO₄) ir tirpikliai nugarinaami vakuume. Išgryninus sparčiosios chromatografijos per silikagelį metodu, gaunama 61 mg (47 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. 182-185 °C; ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz) s 7,38-7,07 (m, 12H), 6,85 (d, 2H, J = 8,0), 6,68 (d, 1H, J = 16,7), 6,32 (d, 1H, J = 16,7), 4,60 (s, pl., 2H), 2,47 (kv, 2H, J = 7,6), 2,17 (s, 1H), 0,93 (t, 3H, J = 7,6); mažos skiriamosios gebos MS m/e 369; analizė (C₂₅H₂₄N₂O) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (u), aukščiau duota F schema].

25 pavyzdys

3-{2-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]vinil}-5-metil-[1,2,4]-oksadiazolas

60 mg (0,16 mmol) amino oksimo, gauto pagal aukščiau 24 pavyzdyje aprašytą metodiką, tirpalas 5 ml acto rūgšties anhidrido kaitinamas 80 °C temperatūroje 18 val., atvėsinaamas iki kambario temperatūros, supilamas į 10 ml 4N NaOH ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 20 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinaami (MgSO₄) ir tirpiklis nugarinaamas vakuume. Negryna medžiaga gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eluentu naudojant heksaną/etilacetatą 10/1, ir gaunama 21 mg šiek tiek negryno produkto, kurį perkristalinus iš karšto metanolio/etilacetato 10/1, gaunama 13 mg (20 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kristalinė keta medžiaga: lyd. temp. 158-159 °C; ¹H BMR (CDCl₃, 300 MHz) s 7,50 (d, 1H, J = 16,4), 7,37-7,12 (m, 13H), 6,87 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (kv, 2H, J = 7,3), 0,93 (t, 3H, J = 7,3); mažos skiriamosios gebos MS m/e 392; analizė (C₂₇H₂₄N₂O) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (v), aukščiau duota F schema].

26 pavyzdys**3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]prop-2-en-1-olis**

Į esterio, pagaminto kaip aprašyta aukščiau 12 pavyzdyje, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūros tirpalą 3 ml THF sulašinama 1,35 ml (1,35 mmol, 2,5 ekv.) 1,0 M DIBAL-H tirpalo THF. Gautas tirpalas maišomas 30 min. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, po to sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 16 val. DIBAL-H perteklius suskaldomas 1N HCl, reakcijos mišinys supilamas į 20 ml 1N HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 20 ml). Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir tirpikliai nugarinami vakuume. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant heksaną/etilacetatą 5/1, gaunama 94 mg (60 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra balta kieta medžiaga: lyd. temp. $80-83\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,41-7,02 (m, 12H), 6,82 (d, 2H, $J = 8,3$), 6,45 (d, 1H, $J = 15,8$), 6,23 (dt, 1H, $J = 5,8, 15,9$), 4,24 (m, 2H), 2,47 (kv, 2H, $J = 7,6$), 1,31 (t, 1H, $J = 5,9$), 0,93 (t, 3H, $J = 7,6$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 340; analizė ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}$) C, H. [žr., pavyzdžiui (x), aukščiau duota G schema].

27 pavyzdys**{3-[4-(1,2-Difenilbut-1-enil)fenil]alil}dimetilaminas**

90 mg (0,27 mmol) alkoholio, pagaminto kaip aprašyta aukščiau 26 pavyzdyje, ir 41 mg (0,32 mmol, 1,2 ekv.) diizopropiletilamino tirpalas 2 ml sauso dichlormetano veikiamas 33 mg (0,29 mmol, 1,1 ekv.) metansulfonilchlorido, ir gautas tirpalas maišomas kambario temperatūroje 3 val. Po to šis tirpalas supilamas į 10 ml etilacetato ir ekstrahuojamas 10 ml sotaus NaCl tirpalo, džiovinamas (MgSO_4) ir, nugarinus tirpiklius vakuume, gaunama 108 mg (97 %) tirštos auksaspalvės alyvos. Ši medžiaga tuoj pat ištirpinama 3 ml sauso metanolio ir po to pridedama 1 ml dietilamino. Gautas tirpalas maišomas 16 val. kambario temperatūroje, po to tirpikliai nugarinami vakuume. Liekana ištirpinama 10 ml etilacetato ir ekstrahuojama 1N HCl.

Vandeninis sluoksnis atskiriamas, pašarminamas 3N NaOH, po to ekstrahuojamas etilacetatu (2 x 10 ml). Šie baziniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4) ir tirpiklis nugarinamas vakuume. Išgryninus liekaną MPLC per silikagelį metodu, eliuentu naudojant dichlormetaną/metanolį 15/1, gaunama 37 mg (40 %) aukščiau minėto norimo junginio, kuris yra skaidri bespalvė alyva: ^1H BMR (CDCl_3 , 300 MHz) s 7,37-7,09 (m, 10H), 7,02 (d, 2H, $J = 8,5$), 6,81 (d, 2H, $J = 8,1$), 6,34 (d, 1H, $J = 15,9$), 6,14 (dt, 1H, $J = 6,6$, 15,9), 3,17 (d, 2H, $J = 6,6$), 2,59-2,42 (m, 6H), 1,01 (t, 1H, $J = 7,3$), 0,92 (t, 3H, $J = 7,4$); mažos skiriamosios gebos MS m/e 396; analizė ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}$) C, H, N. [žr., pavyzdžiui (y), aukščiau duota G schema].

(I) formulės junginiai, kurie turi rūgštinės liekanas, gali sudaryti farmaciškai priimtinas druskas su tinkamais katijonais. Tinkamais farmaciškai priimtinais katijonais yra šarminių metalų (pvz. natrio ir kalio) ir žemės šarminių metalų (pvz. kalcio ir magnio) katijonai. Išeinant iš to, kas išdėstyta anksčiau, bet kokia čia duodama nuoroda į šio išradimo junginius apima ir (I) formulės junginius, ir jų farmaciškai priimtinas druskas, bei jų solvatus.

Kaip anksčiau minėta, šio išradimo junginiai yra tinkami įvairių sutrikimų arba būklių, kaip antai širdies ir kraujagyslių ligos, krūties vėžio, osteoporozės ir artritinių būklių gydymui ir/arba profilaktikai. Kai kurių kitų sutrikimų arba būklių, kurių gydymui ir/arba profilaktikai yra tinkami šio išradimo junginiai, pavyzdžiais yra priešmenstruacinis sindromas, susiję su menopauze vazomotoriniai simptomai, atrofinis kolpitas, išorinių lyties organų kraurozė, moterų hipogonadizmas, pirminis ovarinis nepakankamumas, per daug gausus plaukų augimas ir prostatos vėžys.

Specialistui bus aišku, kad čia duodama nuoroda į gydymą reiškia ir profilaktiką, o taip pat gydymą įsisenėjusių ligų arba simptomų. Taip pat turi būti suprantama, kad gydymui reikalingas junginio kiekis keisis priklausomai nuo gydomos būklės prigimties, paciento amžiaus ir būklės, ir pagaliau priklausys nuo terapeuto arba veterinoriaus atsargumo. Tačiau bendru atveju suaugusiam asmeniui naudojamos dozės bus paprastai 0,001-100 mg/kg per

dieną ribose. Pageidaujama dozė gali būti duodama kaip vienkartinė dozė arba gali būti padalinta į dozes, vartojamas atitinkamais intervalais, pavyzdžiui, kaip dvi, trys, keturios arba daugiau subdozių per dieną.

Šiame išradime taip pat yra pateikiamos naujos farmacinės (I) formulės junginių kompozicijos. Nors šio išradimo junginius galima terapiškai vartoti kaip gryną cheminę medžiagą, geriau pateikti veiklų ingredientą farmacinėje vaisto formoje. Taigi šiame išradime pateikiamos ir farmacinės vaisto formos, kurios susideda iš (I) formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinos druskos kartu su vienu arba daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių ir, esant reikalui, kitų terapinių ir/arba profilaktinių ingredientų. Nešiklis(iai) turi būti "priimtini" ta prasme, kad jie turi būti suderinami su kitais kompozicijos ingredientais ir nekenksmingi jų recipientui.

Šio išradimo vaisto formos gali būti vartojamos standartiniu būdu nurodytų ligų gydymui, tokiu kaip peroraliniu, parenteriniu, poliežuvininiu, transderminiu, rektaliniu, inhaliacijomis arba burniniu būdu. Burniniam vartojimui kompozicijos gali būti pateikiamos įvairių tablečių formos. Pavyzdžiui, peroraliniam vartojimui skirtose tabletėse ir kapsulėse gali būti įprastų pagalbinių medžiagų, tokių kaip rišikliai (pavyzdžiui, sirupas, gumiarabikas, želatina, sorbitolis, tragakantas, krakmolo kleisteris arba polivinilpirolidonas), užpildai (pavyzdžiui, laktozė, cukrus, mikrokristalinė celiuliozė, kukurūzų krakmolas, kalcio fosfatas arba sorbitolis), tepalai (pavyzdžiui, magnio stearatas, stearino rūgštis, talkas, polietilenglikolis arba silicio dioksidas), ardančios medžiagos (pavyzdžiui, bulvių krakmolas arba krakmolo natrio glikoliatas) arba drėkinančios medžiagos, kaip antai natrio laurilsulfatas. Tabletės gali būti padengiamos specialistams gerai žinomais būdais.

Kitu atveju, šio išradimo junginiai gali būti įterpiami į skystus peroralinius preparatus, kaip antai, pavyzdžiui, suspensijas aliejuose, tirpalus, emulsijas, sirupus arba eleksyrus. Be to, šiuos junginius turinčios vaisto formos gali būti kaip sausas produktas, kuris prieš vartojimą praskiedžiamas vandeniu arba kitu tinkamu tirpikliu. Tokiuose skystuose preparatuose gali būti įprastų priedų, tokių kaip suspendavimo agentai, kaip antai sorbitolio

sirupas, metilceliuliozė, gliukozės/cukraus sirupas, želatina, hidroksietilceliuliozė, karboksietilceliuliozė, aliuminio stearato gelis arba hidrinti valgomieji riebalai; emulsikliai, kaip antai lecitinas, sorbitano monooleatas arba gumiarabikas; nevandeniniai tirpikliai (kuriuose gali būti valgomųjų aliejų), kaip antai migdolų aliejus, frakcionuotas kokoso aliejus, aliejų esteriai, propilenglikolis arba etilo alkoholis; ir konservantai, kaip antai propil-p-hidroksibenzoatai arba sorbo rūgštis.

Tokie preparatai taip pat gali būti paruošiami kaip žvakutės, pvz. turinčios įprastą žvakučių pagrindą, kaip antai kakao sviestą arba kitus gliceridus. Inhaliacijų kompozicijos paprastai gali būti pateikiamos tirpalo, suspensijos arba emulsijos formoje, kurios gali būti vartojamos kaip sausi milteliai arba aerozolio forma, naudojant įprastą propelentą, kaip antai dichlordifluormetaną arba trichlorfluormetaną. Tipiškos transderminės vaisto formos turi įprastus vandeninius arba nevandeninius tirpiklius, kaip antai kremai, tepalai, losjonai arba pastos, arba yra medicininių pleistų, pleistų gabalėlių arba membranų formos.

Be to, šio išradimo kompozicijos gali būti paruošiamos parenteriniam vartojimui injekcijų arba nepertraukiamos infuzijos būdu. Injekcijoms skirtos vaisto formos gali būti suspensijos, tirpalai arba emulsijos aliejiniuose arba vandeniniuose tirpikliuose, arba jose gali būti receptūrinių agentų, tokių kaip suspendikliai, stabilizuojantys agentai ir/arba dispergikliai. Kitu atveju, veiklusis ingredientas gali būti miltelių formos, kurie prieš vartojimą ištirpinami tinkamame tirpiklyje (pvz. steriliame, neturinčiame pirogenų vandenyje).

Šio išradimo kompozicijos gali būti paruošiamos kaip depo preparatas. Tokios ilgo veikimo vaisto formos gali būti vartojamos implantavimo būdu (pavyzdžiui, po oda arba raumenyse) arba intraraumeninės injekcijos būdu. Šiam tikslui išradimo junginiai gali būti komponuojami su tinkamomis polimerinėmis arba hidrofobinėmis medžiagomis (pavyzdžiui, kaip emulsija priimtinae aliejuje), jonitinėmis dervomis arba kaip mažai tirpūs dariniai, pavyzdžiui, kaip mažai tirpi druska.

(I) formulės junginių biologinis aktyvumas buvo įvertintas pagal toliau duodamas metodikas, žemiau pateikiant atitinkamus rezultatus. Konkrečiau, (I) formulės junginių osteoapsauginis aktyvumas ir jų antiuterotrofiniai rodikliai gali būti įvertinti naudojant išdėstytus metodus pagal toliau duodamas metodikas.

Specialistams bus aišku, kad yra žinoma keletas priimtinių estrogeno receptoriaus surišimo testų variantų bandymuose su žiurkėmis, ir jie tinka pradiniam šio išradimo junginių atrinkimui jų gebos susirišti su atitinkamu receptoriu atžvilgiu. Iš pradžių junginiai buvo įvertinami žemiau išdėstyame žiurkių estrogeno receptoriaus susirišimo teste, nustatant jų sugebėjimą inhibuoti [^3H]-estradiolio surišimą. Junginiams, kurie rodė $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$, buvo atliekamas *in vitro* estrogeno aktyvumo funkcinis testas su Ishikawa žmogaus endometriomos ląstelių linija, kaip aprašyta žemiau.

Subkonfluentinės Ishikawa-Var I ląstelės buvo išimtos iš palaikomojo augimo sąlygų ir resuspenduotos neturinčioje fenolio raudonojo DMEM-F12, kurioje yra 5 % aktyvuota anglimi paveikto FBS ir 2 mM glutamino, pagaminant 58500 ląstelių/ml koncentraciją. Ląstelės buvo paskleistos 13000 ląstelių/cm² tankiu ir padėtos į inkubatorių (37 °C, 5 % CO₂) 3 dienoms. Ląstelės buvo surinktos ir resuspenduotos neturinčioje fenolio raudonojo DMEM-F12, kurioje yra 1 % aktyvuota anglimi paveikto FBS, 2 mM glutamino, 100 vienetų/ml penicilino ir 100 µg/ml streptomicino, pagaminant 83000 ląstelių/ml koncentraciją. Ląstelės buvo išpilstytos į 96 duobučių plokšteles 8300 ląstelių/duobutei tankiu ir paliktos per naktį, kad prisijungtų. Pridedama atitinkamo vaisto 0,1 ml terpės, turinčios 0,2 % DMSO, imant 2 duobutes vienai koncentracijai. Plokštelės inkubuojamos 2 dienas, terpė nusiurbiamą ir plokštelės plaunamos vieną kartą 300 µl 0,9 % sterilaus fiziologinio tirpalo. Plokštelės užšaldomos -70 °C temperatūroje, po to atšildomos iki kambario temperatūros. Atliekamas prisijungusių ląstelių testas šarminės fosfatazės aktyvumui nustatyti, pridedant 200 µl 5 mM p-nitrofenilfosfato 1 M dietanolamino, pH 10,4, turinčio 0,1 % (m/t) tritono X-100, inkubuojant 37 °C temperatūroje 30 min. ir matuojant optinį tankį esant 405 nm bangos ilgiui Molecular Devices ThermoMax plokštelių matuokliu.

Šio išradimo junginiai buvo tirti, kaip išdėstyta aukščiau, norint įvertinti jų sugebėjimą indukuoti šarminės fosfatazės ekspresiją - estrogeno agonistams būdingą atsaką *in vitro*, kuris, kaip buvo parodyta, koreliuojasi su estrogeno agonistų uterotrofiniu atsaku *in vivo* bandyme su žiurkėmis. Kaip matyti iš žemiau duodamos 1 lentelės, rezultatai yra išreikšti kaip įvairių būdingų šio išradimo junginių koncentracija, kuri indukuoja 50 % maksimalaus šarminės fosfatazės aktyvumo (E_{max}), indukuoto estradiolio sotaus tirpalo koncentracijos. Papildomais tyrimais parodyta, kad visi junginiai, kurių E_{max} buvo $< 20\%$, veikia kaip estradiolio antagonistai, esant koncentracijoms, kurios atspindi jų susirišimo su receptoriu gebas.

1 lentelė. Estrogeno agonistų aktyvumas

Junginio Nr.	EC_{50} (nM) ^b	E_{max} (%) ^c
Estradiolis	0,01	100
Tamoksifenas	33	$16,5 \pm 0,6$
1	2,3	$11,9 \pm 1,2$
3	4,9	$15,7 \pm 1,8$
4	20	$18,8 \pm 2,3$
5	7,3	$15,0 \pm 3,0$
9	58	$3,8 \pm 0,9$
10	6,9	$14,8 \pm 2,4$
11	11	$14,0 \pm 1,5$
12	70	$19,4 \pm 2,0$
13	4,6	$16,5 \pm 1,7$
14	12	$6,3 \pm 1,2$
15	8,9	$8,9 \pm 1,4$
16	18	$11,8 \pm 1,9$
21	6,9	$18,8 \pm 2,6$
22	17	$15,3 \pm 2,4$

Buvo rasta, kad junginys Nr.1 rišasi su estrogeno receptoriu maždaug 10 kartų didesniu giminingumu nei tamoksifenas, kas pasireiškia mažesniu EC_{50} Ishikawa ląstelių funkcijos teste (žr. 1 lentelę). Be to, junginys

Nr.1 pasižymi daug mažesniu agonistiniu aktyvumu (E_{max}) nei tamoksifenas. Buvo įvertinta keletas junginio Nr.1 amidinių analogų, norint nustatyti struktūrinius reikalavimus mažesniame EC_{50} ir E_{max} sumažinimui Ishikava ląstelių funkcijos teste. Duomenys parodė, kad šioje molekulės dalyje toleruojamas platus struktūrinės įvairovės diapazonas (lipofiliškumas, steriniai trukdymai, H-ryšio donorai ir akceptorai), ir tik didelio tūrio junginys Nr. 12 rodė sumažintą giminingumą receptoriui. Junginys Nr.1 rodė didžiausią giminingumą susirišimo su receptoriais teste ir turėjo mažiausią EC_{50} funkcijos teste, tačiau kai analizuojami E_{max} duomenys, junginiai Nr. 9, 14 ir 15 rodė mažiausią liekamąjį agonistinį aktyvumą.

Norint įvertinti aukščiau aprašytų junginių *in vivo* antiuterotrofinį aktyvumą, buvo pasvertos 21 dienos amžiaus SD žiurkių patelių (30-35 g) grupės po 5 žiurkes ir kiekvienai tiriamajai grupei užrašomi vidutiniai svoriai, kaip parodyta fig.1. Trifeniletileno analogų pradiniai tirpalai (10 x) etanolyje praskiedžiami 0,5 % metilceliulioze ir per zondą gyvuliukams supilama 10 μ mol/kg dozė. Estradiolis ištirpinamas sezamo aliejuje ir 100 nmol/kg dozė suleidžiama po oda. Gyvuliukai gavo dozes 3 dienas, o ketvirtą dieną jie numarinami CO_2 asfikcija. Nustatomi kūno svoriai, išimamos gimdos, nuspaudžiamos ir pasveriamos. Duomenys išreiškiami gimdos svoris/kūno svoris $\pm$ standartinė paklaida. Užpildyti stulpeliai atvaizduoja gyvuliukų, gavusių tik tiriamuosius junginius, duomenis. Neužpildyti stulpeliai atvaizduoja gyvuliukų, gavusių tiriamuosius junginius 6 val. prieš estradiolio dozę, duomenis. Junginiai Nr. 9 ir Nr. 15 parodė mažesnę liekamąjį agonistinį aktyvumą nei tamoksifenas.

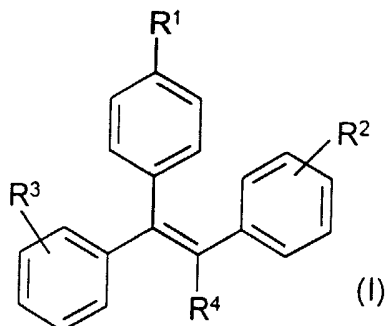
Kaip šių junginių funkcinių rodiklių kaulams pavyzdys, buvo tiriamas junginys Nr.9, panaudojant 90 dienų amžiaus estrogeno trūkumą turinčias žiurkes su pašalintomis kiaušidėmis, norint nustatyti junginių sugebėjimą inhibuoti kaulo mineralų tankio mažėjimą. Devyniasdešimties dienų amžiaus SD žiurkės buvo padalintos į šešias grupes. Trims grupėms chirurginiu būdu buvo pašalintos kiaušidės. Praėjus trimis dienoms po kiaušidžių pašalinimo, gyvuliukams 28 dienas per zondą buvo duodama vieną kartą per dieną arba 10 μ mol/kg junginio Nr.9 0,5 % metilceliuliozėje, arba tirpiklio. Viena

gyvuliukų grupė buvo fiktyviai operuota, ir praėjus 2 dienoms po tariamo kiaušidžių pašalinimo operacijos 28 dienas buvo duodamas tirpiklis vieną kartą per dieną. Nulinę, 14-tą ir 28-tą dieną žiurkės buvo anestezuotos izofluranu ir padėtos aukštiekninkos, kad nugarkaulis būtų lygiagretus densitometro lentelės ilgajai ašiai. Buvo skenuojama stuburo juosmeninė dalis, padėties ženklų naudojant dubens kaulus. Skenuojant dešinįjį blauzdikaulį, koja buvo padedama padėtyje, lygiagretėje ilgajai stalo ašiai ir skenuojama iki pat susijungimo su šlaunikauliu. Stuburo juosmeninės dalies analizė buvo atlikta išskiriant slankstelius ir slankstelių vidines ertmes normalinės analizės programa ir paimant tik reikiamus slankstelius bendroje dominančioje srityje. Dešinysis blauzdikaulis buvo analizuojamas subregionaline didelės skiriamosios gebos programa, fokusuojant į 3-5 mm į šoną nuo augimo plokštelės, kuri anksčiau buvo identifikuota kaip pagreitinoto kaulo nykimo dėl kiaušidžių pašalinimo vieta. Duomenys po 14 ir 28 dienų skyrėsi nedaug. Duomenys po 28 dienų parodyti fig.2.

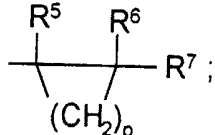
Kaip matyti iš fig.2, peroraliniu būdu įvesta 10 $\mu\text{mol/kg}$ junginio Nr.9 dozė parodė visišką agonistinį aktyvumą, išlaikant fiktyviai operuotų pelių lygio kaulo mineralų tankį (KMT) 28 dienų trukmės bandyme. Biocheminiai duomenys parodė, kad veikimo mechanizmas pasireiškia per kaulų rezorbcijos inhibavimą, kas atitinka jų, kaip estrogeno agonistų, aktyvumą kauluose. KMT buvo matuojamas dvigubos energijos Rentgeno spindulių absorbcimetrijos metodu, naudojant Hologic QDR-2000 kaulų densitometrą ir regionalinį didelės skiriamosios gebos programinį paketą, turintį fiksuotą skenavimo ilgį, plotį, atstumą tarp linijų ir taškų skiriamąją gebą atitinkamai 2, 0,75, 0,01 ir 0,005 colių (50,8, 19,05, 0,25 ir 0,127 mm).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė I:



kurioje

R^1 yra $-(CH_2)_nCR^5=CR^6R^7$; $-(CH_2)_mC(X)NR^8R^9$, arba  ;

R^2 ir R^3 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ arba $-CH_2(CH_3)_2$;

R^4 yra $-CN$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2Y$ arba $-Y$;

R^5 ir R^6 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, $-C_{1-4}$ alkilas, $-C_{2-4}$ alkenilas, $-C_{2-4}$ alkinilas, $-X-C_{1-3}$ alkilas, $-X-C_{2-4}$ alkenilas, $-X-C_{2-4}$ alkinilas arba $-Y$;

R^7 yra $-CN$, $-C_{1-4}$ alkil-OH, $-C(O)O(CH_3)_3$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C_{1-4}$ alkil- $NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}OR^{13}$, $-C(O)NHC(O)R^{12}$, $-C(O)NHCH_2R^{12}$, $-C(NH_2)(NOR^{12})$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(O)(OR^{12})$, $-S(O)(O)(NHCO_2R^{12})$, $-PO_3R^{12}$, $-P(O)(NR^{12}R^{13})(NR^{12}R^{13})$, $-P(O)(NR^{12}R^{13})(OR^{14})$, $-CONR^{12}(CH_2)_qOCH_3$, $-CONR^{12}(CH_2)_qNR^8R^9$ arba oksadiazolas su metilo pakaitu;

R^8 ir R^9 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, $-C_{1-7}$ alkilas, $-C_{3-7}$ cikloalkilas, $-OC_{1-7}$ alkilas, $-C_{1-7}$ alkil-Y arba fenilas;

R^{10} ir R^{11} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra metilas arba etilas, arba kartu paimti sudaro morfolino grupę, prijungtą per jos azoto atomą;

R^{12} , R^{13} ir R^{14} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, $-C_{1-12}$ alkilas, $-C_{2-12}$ alkenilas, $-C_{2-12}$ alkinilas, $-O-C_{1-12}$ alkilas, $-O-C_{2-12}$ alkenilas,

-O-C₂₋₁₂alkinilas, -C₃₋₇cikloalkilas, -C₃₋₇cikloalkenilas, linijinis arba ciklinis heteroalkilas, arilas, heteroarilas arba -Y;

X yra deguonis arba siera;

Y yra halogenas;

n yra sveikas skaičius, pasirinktas iš 0, 1 arba 2;

m yra sveikas skaičius 1 arba 2;

p yra sveikas skaičius, pasirinktas iš 1-4; ir

q yra sveikas skaičius 1-12.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra O.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R¹ yra -
(CH₂)_nCR⁵=CR⁶R⁷.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R² ir R³,
nepriklausomai vienas nuo kito, yra pasirinkti iš H, -OH arba -OCH₃.

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R² ir R³ yra
H.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R⁴ yra arba
-CH₃, -CH₂CH₃ arba -CH₂CH₂Cl.

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R⁵ ir R⁶,
nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba -C₁₋₄alkilas.

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R⁸ ir R⁹,
nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis, -C₁₋₇alkilas arba
-C₃₋₇cikloalkilas.

9. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R⁷ yra -
C(O)O(CH₃)₃, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)NR¹²R¹³, -C(O)OR¹², -C(O)NHC(O)R¹², -
C(NH₂)(NOR¹²), -S(O)(O)(NHCO₂R¹²), -PO₃R¹², -P(O)(NR¹²R¹³)(NR¹²R¹³)
arba -P(O)(NR¹²R¹³)(OR¹⁴).

10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R¹², R¹³ ir
R¹⁴, nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, -C₁₋₁₂alkilas, -C₂₋₁₂alkenilas.

11. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra pasirinktas iš:

3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilakrilamido;

3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietilpropionamido;

2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]ciklopropankarboksirūgšties dietilamido;

3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietil-2-metilakrilamido;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]but-2-eno rūgšties dietilamido;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties metilo esterio;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilonitrilo;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties tret-butilo esterio;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilo rūgšties;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-1-morfolin-4-ilprop-2-en-1-ono;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-(3-metoksipropil)akrilamido;
 N,N-dicikloheksil-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilamido;
 N-(2-dimetilaminoetil)-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-etilakrilamido;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-metil-N-oktilakrilamido;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]akrilamido;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-etilakrilamido;
 1-amino-3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-prop-2-en-1-ono oksimo;
 3-{2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]vinil}-5-metil-[1,2,4]-oksadiazolo;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]prop-2-en-1-olio;
 {3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-alil}dimetilamino;
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N,N-dietiltioakrilamido; arba
 3-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenil]-N-(3-hidroksipropil)akrilamido.

12. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio osteoporozės gydymui.

13 Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio artritinių ligų gydymui.

14. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio krūties vėžio gydymui.

15. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio širdies ir kraujagyslių ligos gydymui.

16. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio osteoporozės profilaktikai.

17. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio artritinių ligų profilaktikai.

18. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio krūties vėžio profilaktikai.

19. Junginys pagal 1 punktą skirtas panaudoti žinduolio širdies ir kraujagyslių ligos profilaktikai.

Fig. 1

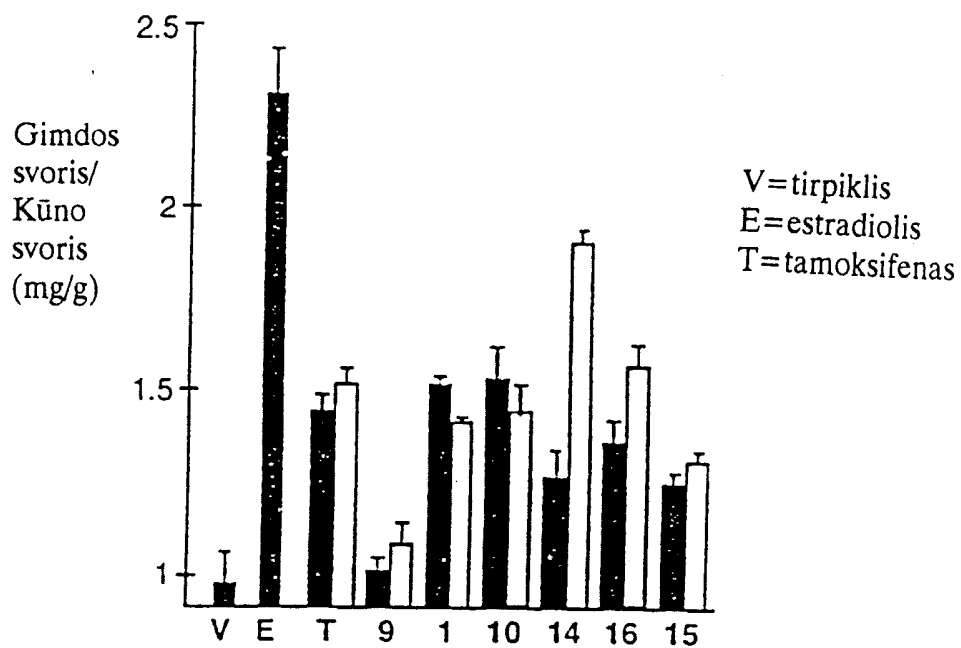


Fig. 2

