



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 676** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07D 295/08 A, A 61K 31/40
B, C 07D 295/092 B, A 61P 3/04
B, A 61P 3/06 B, A 61P 9/10 B, A
61P 15/06 B, A 61P 15/12 B, A
61P 15/18 B, A 61P 17/10 B, A
61P 19/10 B, A 61P 35/00 B**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98042214, 04.10.1996

(24) Дата начала действия патента: 16.12.2002

(30) Приоритет: 02.11.1995 US 60/006,125

(46) Дата публикации: 15.12.2002

(86) Заявка РСТ:
РСТ/IV96/01049, 19961004

(72) Изобретатель:

Чиу Чарльз К., US,
Мельтц Морган, US

(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ИНК., US

(54) (-)Цис-6(S)-фенил-5(R)-[4-(2-пирролидин-1-илетокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол D-тарtrat, способ его получения, способы лечения заболеваний поддающихся лечению агонистами эстрогена, и фармацевтическая композиция

(57) Реферат:

(-)Цис-6(S)-фенил-5(R)-[4-(2-пирролидин-1-илетокси)фенил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол D-тарtrat как агонист эстрогена, способ его получения, фармацевтическая композиция с ним, способы лечения заболеваний, поддающихся лечению агонистами эстрогена.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 1 6 7 6 C 2

U A 5 1 6 7 6 C 2



MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE
STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 676** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 295/08 A, A 61K 31/40**
B, C 07D 295/092 B, A 61P 3/04
B, A 61P 3/06 B, A 61P 9/10 B, A
61P 15/06 B, A 61P 15/12 B, A
61P 15/18 B, A 61P 17/10 B, A
61P 19/10 B, A 61P 35/00 B

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 98042214, 04.10.1996
(24) Effective date for property rights: 16.12.2002
(30) Priority: 02.11.1995 US 60/006,125
(46) Publication date: 15.12.2002
(86) PCT application:
PCT/IB96/01049, 19961004

(72) Inventor:
Chiu Charles C., US,
Meltz Morgan, US
(73) Proprietor:
PFEISER INC., US

(54) (-)-cis-6(S)-phenyl-5(R)-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol D-tartrate, a method of its preparation, method of THE treatment OF diseases medicated by agonists of estrogen and a pharmaceutical composition

(57) Abstract:
An advantageous process for the preparation of (-)-cis-6(S)-phenyl-5(R)-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol D-tartrate.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 12, 15.12.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 1 6 7 6 C 2

U A 5 1 6 7 6 C 2



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 676** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07D 295/08 A, A 61K 31/40
B, C 07D 295/092 B, A 61P 3/04
B, A 61P 3/06 B, A 61P 9/10 B, A
61P 15/06 B, A 61P 15/12 B, A
61P 15/18 B, A 61P 17/10 B, A
61P 19/10 B, A 61P 35/00 B**

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98042214, 04.10.1996

(24) Дата набуття чинності: 16.12.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 02.11.1995 US 60/006,125

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.12.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/IB96/01049, 19961004

(72) Винахідник(и):
Чіу Чарльз К. , US,
Мельтц Морган , US

(73) Власник(и):
ПФАЗЕР ІНК., US

(54) (-)ЦИС-6(S)-ФЕНІЛ-5(R)[4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОНАФТАЛІН-2-ОЛ
D-ТАРТРАТ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЩО ПІДДАЮТЬСЯ
ЛІКУВАННЮ АГОНІСТАМИ ЕСТРОГЕНУ, ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:
(-)Цис-6(S)-феніл-5(R)-[4-(2-піролідін-1-ілето
кси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол
D-тартрат як агоніст естрогену, спосіб його

одержання, фармацевтична композиція з ним,
способи лікування захворювань, що піддаються
лікуванню агоністами естрогену.

U
A
5
1
6
7
6
C
2

U
A
5
1
6
7
6
C
2

Опис винаходу

Цей винахід стосується *1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл]*
5 -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тартрату, що корисний як агоніст естрогену, та способу його одержання.
Одержання *1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/- [4-/2-піролідинш-1-ілетокси/феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-олу* в
виді вільної основи та його солі з *R-/-1,1'-біназил-2,2'-діілгідро-фосфатом /R-dinap/* описано в Патентній
Заявці США з серійним номером 08/369,954, текст якої включений тут як посилання.

Завданням цього винаходу є сіль винної кислоти *1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл]*
10 -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тарtrat.
Іншим завданням цього винаходу є спосіб одержання *1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл]*
-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тартрату, який включає :

1. розчинення рацемічного або частково оптичне збагаченого
1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл] -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-олу в киплячому
15 водному етанолі з одержанням розчину;
2. додання до указанного розчину еквімолярної кількості D-винної кислоти, розчиненої в водному етанолі, з
одержанням другого розчину;
3. охолодження указанного другого розчину; та
4. збір продукту, одержаного на стадії 3.

20 Іншим аспектом цього винаходу є створення фармацевтичної композиції, яка вклчає
1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл] -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тарtrat та
фармацевтичне прийнятний носій.

Ще одним аспектом цього винаходу є створення способів лікування або профілактики захворювань або
симптомів, які піддаються лікуванню або профілактиці за допомогою агоністів естрогену, що включають
25 введення ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, ефективної кількості
1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл] -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тартрату.

Рацемічний *1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл]* -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол
містить 2 асиметричних вуглеці, що відповідають двом оптичним активним сполукам. Попередньо виконують
розділення цього рацемату за допомогою кристалізації солі *R-/-1,1'-бінафтил-2,2'-діілгідрофосфатом*
30 */R-binap/*, як описано в Патентній Заявці США з серійним номером 08/369,954. Так як R-binap не є сіллю,
придатною для фармацевтичного застосування, R-binap продукт необхідно додатково перевести в вільну основу
та зрештою в фармацевтичне придатну сіль.

Знайдено, що D-винна кислота утворює в водному етанолі сіль 1 : 1 з рацемічним або частково оптичне
збагаченим *1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл]* -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-олом.

35 Після охолодження потрібний *1-/* ізомер відділяється в виді речовини та його легко збирають, забезпечуючи
таким чином фармацевтично придатну сіль *1-/(цис-ізомера* з високим виходом та чистотою за допомогою
одностадійної реакції. Переважним розчинником для цієї процедури є водний етанол, переважною сумішшю є
95% водний етанол.

40 Цей винахід легко здійснити шляхом розчинення рацемічного або частково оптично збагаченого
1-/(цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/феніл] -5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-олу з еквімолярною
кількістю D-винної кислоти в киплячому водному етанолі, переважно 95% етанолі. Кількість розчинника повинна
бути достатньою для повного розчинення солі. Знайдено, що ця кількість складає від 10 до 15мл на грам
рацемічної сполуки.

45 Після охолодження до кімнатної температури потрібний *1-/* цис-ізомер відділяється в виді речовини. Цей
продукт має оптичну чистоту біля 95%. Промивання 95% етанолом при кип'ятінні зі зворотним холодильником
дає продукт з оптичною чистотою більше 99%.

50 Сполука цього винаходу є цінним агоністом естрогену і корисна для оральної контрацепції; полегшення
симптомів мене-паузну профілактики загрозового або звичного викидня; полегшення дисменореї; полегшення
дисфункціональної маткової кровотечі; полегшення ендометріозу; допомоги в оваріальному розвитку; лікуванні
вугрів; зменшення надлишкового росту волосся на тілі у жінок/гірсутизм/; профілактики та лікування
серцево-судинних захворювань; профілактики та лікування атеросклерозу; профілактики та лікування
остеопорозу; лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози та ожиріння при карциномі
передміхурової залози /prosiaic carcinoma obesity/; і пригнічення післяпологової лактації. Ця сполука також
діє благотворно на рівень ліпідів плазми та, таким чином, корисна при лікуванні та профілактиці
55 гіперхолестеринемії.

При тому, що сполука цього винаходу є агоністом естрогену в кістках, вона є антиестрогеною в тканині
молочної залози і тому може бути корисна при лікуванні та профілактиці раку молочної залози.

60 Регуляція та профілактика ендометріозу
Схема ендометріозу, викликаного хірургічним втручанням, ідентична описаній в роботі: Jones, Acta
Endoeriol /Copenh/ 106:282-8. Використовують дорослих самок щурів Charles River Sprague-Davley CD® /200 -
240г/. Роблять навскісний вентральний розтин шкіри та мускулатури стінки тіла. Вирізають сегмент правого
роговидного відростка матки /right uterine horn/, міометрій відділяють від ендометрія та розрізують сегмент
вздовж. Секції ендометрію 5 x 5мм з епітеліальною вистілкою, з'єднаною зі стінкою тіла, пришивають чотирма
кутами до м'яза, використовують поліефірну нитку /Ethiflex 7 – 0®/. Критерієм життєздатності трансплантата є
65 накопичення рідини, аналогічне тому, що відбувається в матці в результаті естрогенної стимуляції.

Через три тижні після трансплантації ендометріальної тканини /+3 тижні/ проводять лапаротомію тварин, вимірюють за допомогою циркуля об'єм експлантата /довжина x ширина x висота/ в мм та починають оброблення. Тваринам вводять підшкірно на протязі 3 тижнів від 10 до 1000мг/кг/день сполуки відповідно до цього винаходу. Тваринам, які несуть ендометріальні експлантати і служать як контрольні, на протязі 3 тижнів вводять підшкірно 0,1мл/день кукурудзяної олії. Після закінчення 3-й тижневого періоду оброблення /+6 тижнів/ проводять лапаротомію тварин та вимірюють об'єм експлантата. Через вісім тижнів після припинення оброблення /+14 тижнів/ тварин умертвляють; знову вимірюють експлантат. Проводять статистичний аналіз об'єму експлантата за допомогою аналізу відхилень.

Вплив на вагу простати

Тримісячним самцям щурів Spragne-Dawley щоденно на протязі 14 днів вводять шляхом підшкірної ін'єкції або наповнювач /10% етанол в воді/, або естрадіол /30мг/кг/, або тестостерон /1мг/кг/, або сполуку відповідно до винаходу цього /n = 6/на групу/. Через 14 днів тварин умертвляють, вирізають простату та визначають вагу вологої простати. Визначають середнє значення ваги та визначають статистичне значення /p < 0,05/, використовуючи t-критерій Стюдента, в порівнянні з групою, обробленою наповнювачем.

Сполука цього винаходу зменшує вагу простати в порівнянні з наповнювачем. Тестостерон не діє ніяк, тоді як естроген при дозі 30мг/кг зменшує вагу простати.

Густина кісткової мінеральної речовини.

Густина кісткової мінеральної речовини /bone mineral density/, вимірювання мінерального вмісту кістки, підрахунки для міцності кістки більше 80%. Втрата густини кісткової мінеральної речовини з віком та/або внаслідок хвороби зменшує міцність кістки та робить її більш схильною до перелому. Мінеральний вміст кістки у людей та тварин точно визначають за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії /DEXA/, таким чином можна кількісно визначати зміни на рівні 1%. Автори застосовують DEXA для оцінки змін густини кісткової мінеральної речовини, що викликані деоїцитом естрогену, з наступною оваріоектомією /хірургічна, вилучення яєчників/ та обробленням наповнювачем, естрадіолом /E2/, кеоксифеном /ралоксифеном/ або іншими агоністами естрогену. Метою цих досліджень є оцінка за вимірюваннями способом DEXA здатності сполук цього винаходу запобігати ушкодженню кістки внаслідок дефіциту естрогену.

Проводять двосторонню оваріоектомію або симуляцію хірургічного втручання /sham surgery/ у 4 - 6-місячних самок /S-D/ щурів та дають їм відновитися від анестезії. Щоденно на протязі 28 днів щурам вводять за допомогою підшкірної ін'єкції або орально через шлунковий зонд різні дози /наприклад, 10 - 1000мг/кг/день/ сполуки цього винаходу. Всі сполуки зважують і розчиняють в 10% етанолі в стерильному сольовому розчині. Через 28 днів щурів убивають, відрізають стегна і звільняють від м'яса. Стегно поміщають на прилад Hologic, QPRIOOW /Hologic, Inc. Waltham, MA/ та визначають густину кісткової мінеральної речовини в периферичній частині стегна на ділянці 1 - 2см від дальнього кінця стегна, використовуючи одержане від Hologic програмне забезпечення з високою роздільною здатністю. Густина кісткової мінеральної речовини визначають за допомогою відокремлення мінерального вмісту кістки на ділянці периферичної стегнової кістки. Кожна група містить, принаймні, 6 тварин. Для кожної тварини здержують середнє значення густини кісткової мінеральної речовини та., використовуючи 1-критерій, визначають статистичні відхилення /p < 0,05/ від результатів груп з оваріоектомією та симуляцією хірургічного втручання, що оброблені наповнювачем.

Дослідження in vitro зв'язування рецептором естрогену.

Дослідження in vitro зв'язування рецептором естрогену, яке визначає здатність сполук згідно з цим винаходом витіснити [3H]-естрадіол з рецептора естрогену людини, одержаного рекомбінантними способами в дріжджах, використовують для визначення властивості зв'язування рецептора естрогену сполук відповідно до цього винаходу. В цьому дослідженні використовують такі матеріали : /1/ буфер для дослідження TD-0,3 /містить 10 нМ Trig, pH7,6, 0,3М хлорид калію та 5мМ DTT, pH7,6/; /2/ радіоактивний ліганд, що використовується, є [3H]-естрадіолом, одержаним від New England Nuclear; /3/ використовуваний неактивний ліганд є естрадіолом, одержаним від Sigma; /4/ рекомбінантний рецептор естрогену людини, hER.

Розчин сполуки готують в TD-0,3 з 4% ДМСО та 16% етанолу. Тритований естрадіол розчиняють в TD-0,3 таким чином, щоб кінцева концентрація в дослідженні складала 5нМ.

Такої за допомогою TD-0,3 розбавляють hER, таким чином, щоб загальний білок складав 1,10мг в кожній досліджуваній комірці. Використовуючи планшети для мікротитування в кожен інкубат додають 50мил неактивного естрадіолу /неспецифічне зв'язування/ або розчину сполуки, 20мил тритованого естрадіолу та 30мкл розчинів hER. Кожен планшет містить в трьох екземплярах повне зв'язування та різні концентрації сполуки. Планшети інкубують на протязі ночі при 4°C. Потім реакцію приєднання припиняють, додаючи та перемішуючи 100мл 3% гідроксіпатиту в 10мМ Tris, pH7,6 і інкубуючи на протязі 15 хвилин при 4°C. Суміші центрифугують та осад промивають чотири рази за допомогою 1% Triton-X100 в 10мМ Tris, pH7,6. Осади гідроксіпатиту суспендують Есоесіпі А та вимірюють радіоактивність, застосовуючи спосіб бета-сцинтиграфії. Визначають значення для всіх трічі виміряних точок /число імпульсів за хвилину, імп./хв/. Розраховують специфічне зв'язування шляхом віднімання кількості імп./хв для неспецифічного зв'язування /визначеного як імпульси, які залишаються після розділення реакційної суміші, що містить рекомбінантний рецептор, радіоактивний ліганд та надлишок неміченсво ліганда/ від загальної кількості імп./хв /визначеної як імпульси, які залишаються після розділення реакційної суміші, що містить лише рекомбінантний рецептор, радіоактивний ліганд/. Здатність сполуки визначають за допомогою визначень IC50 /концентрація сполуки, необхідна для 50% інгібування загального специфічного зв'язування тритованого естрадіолу/. Визначають специфічне зв'язування в присутності різних концентрацій сполуки та розраховують як. відсоток специфічного зв'язування від загального специфічного зв'язування радіоактивного ліганда. Дані подані як відсоток інгібування сполукою /лінійна шкала/

відносно концентрації сполуки /логарифмічна шкала/.

Вплив на загальний рівень холестерину

5 Вплив сполуки за цим винаходом на загальний вміст холестерину в плазмі визначають таким чином. Зразки крові відбирають за допомогою пункції серця під анестезією у 4 - 6-місяч-них санок /S-D/ щурів, яким проводять двосторонню оваріоектомію та обробляють досліджуваною сполукою /10 - 1000мкг/кг/день, наприклад, підшкірно або орально на протязі 28 днів, або обробляють наповнювачем на протязі такого ж часу/ або проводять симуляцію хірургічного втручання. Кров вміщують в пробірку, що містить 30мл 5% ЕДТА /10мл ЕДТА /1 ми крові/. Після центрифугування зі швидкістю 2500об./хв на протязі 10 хвилин при -20 °С плазму

10 вилучають і зберігають при -20°С. Загальний холестерин визначають, використовуючи стандартний набір для перментативних визначень від Sigma Diagnostics /Процедура № 352/.

Вилив на ожиріння

На10-місячних самках Spragne-Dawley щурів вагою близько 450г проводять симуляцію оперативного втручання або оваріоектомію /OVX/ та вводять їм орально наповнювач, 17а етинілестрадіол при дозі

15 30мг/кг/день або сполука за цим винаходом при дозі 10 - 1000мг/кг/день на протязі 8 тижнів. В кожній підгрупі знаходиться 6 - 7 щурів. На наступний день дослідження визначають склад тіла для всіх щурів, застосовуючи установку подвійної рентгенівської абсорбціометрії = dual energy x-ray adsorptiometry /Holgoic QDR - 1000/W/, оснащену програмним забезпеченням для сканування всього тіла, яке показує співвідношення маси тіла з жиром та маси тіла без жиру.

20 Зменшення жирової маси тіла указує на те, що сполука відповідно до цього винаходу корисна для запобігання та лікування ожиріння.

Засоби проти захворювання простати, раку молочної залози, ожиріння, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії та остеопорозу, що містять сполуку за цим винаходом, можна вводити тваринам, включаючи людей, орально або парентерально в вигляді звичайних препаративних форм, таких як капсули,

25 мікро-капсули, таблетки, гранули, порошки, пастилки, пілюлі, суппозиторії, ін'єкції, суспензії та сиропи.

Засоби проти захворювань простати, раку молочної залози, ожиріння, серцево-судинних захворювань, гіперхолестеринемії та остеопорозу, що містять сполуку за цим винаходом, можна одержати загальновідомими способами, використовуючи звичайні органічні або неорганічні добавки, такі як наповнювач /наприклад,, сахароза, крохмаль, маніт, сорбіт, лактоза, глюкоза, целюлоза, тальк, фосфат кальцію або карбонат кальцію/, зв'язуюче /наприклад, целюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметілцелюлоза, поліпропілпіролідон, полівінілпіролідон, желатин, гуміарабік, поліетиленгліколь, сахароза або крохмаль/, дезінтегратор /наприклад, крохмаль, карбоксіетилцелкиоза, гідроксипропілгірохмаль, низькозаміщена гідроксипропілцелкііоза, бікарбонат натрію, фосфат натрію, фосфат кальцію або цитрат кальцію/, змашувальні речовини /наприклад, стеарат магнію, легка безводна крем'яна кислота, тальк або лаурилсульфат натрію/, агент для смаку і запаху

30 /наприклад, лимонна кислота, ментол, гліцин або апельсиновий порошок/, консервант /наприклад, бензоат натрію, бісульфат натрію, метилпарабен або пропілпарабен/, стабілізатор /наприклад, лимонна кислота, цитрат натрію або оцтова кислота, суспендуючий алент /наприклад,, метилцелюлоза,- палівінілпіроліг.- дон або стеарат алюмінію/, диспергуючий агент /наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза/, розріджувач /наприклад, вода/, та основний парафін /наприклад, кокосова олія, білий вазелін або поліетиленгліколь/. Кількість активного

35 інгредієнта в фармацевтичній композиції може бути на рівні, який дає потрібний терапевтичний ефект, наприклад, від 0,1 до 50мг в стандартній дозованій формі для орального та парентерального застосування.

Звичайно активний інгредієнт може вводитися від одного до чотирьох разів на день при стандартному дозуванні від 0,1 до 50мг для пацієнтів-людей, але указане вище дозування можна належним чином варіювати в залежності від віку, ваги тіла та медичних симптомів пацієнта і типу приймання. Пацієнтам-людям переважна

40 доза від 0,25 до 25мг. Перевагу надають одній дозі на день.

Використаний тут термін "лікування" включає запобіжне /профілактика/ та паліативне лікування.

Одержання 1

45 Рацемічний цис-6-феіл-5/R/-[4-/2-піролідин-1-ілетокси/ -феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол Стадія А.

Цис-1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікс]-етил}піролідин.

Розчин гідрохлориду 1- {2- [4-/6-метокси-2-г-еніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікс]-етил}піролідину// нафтоксиденгідро-хлориду/ /1,0г, 2,15ммоля/ в 20мл абсолютного етанолу, що містить 1,0г гідроксиду паладію на вуглеці, гідрують при тиску 3,515кг/см² /50фунт/дюйм²/ та 20°С на протязі 19 годин. Після фільтрації та випарювання одержують 863мг /93%/ 1- {2-

55 [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікс]-етил }піролідину: ¹H-ЯМР /CDCL₂/ :δ:3,50 - 3,80 /м, 3H/, 3,85 /с, 3H/, 4,20 - 4,40 /м, 3H/, 6,80 - 7,00 /м, 3H/, МС: 428 /P⁺ + 1/.

Стадія Б

60 До розчину 400мг /0,94ммоля/ продукту зі стадії А в 25 мл метиленхлориду при 0°С додають краплями при перемішуванні 4,7мл /4,7ммоля/ 1,0М розчину триброміду бору в метиленхлориді. Через три години при кімнатній температурі реакційну суміш виливають в 100мл швидко перемішуваного насиченого водного бікарбонату натрію. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують, одержуючи 287мг /вихід 74%/ указаної в заголовку речовини в виді вільної основи. ¹H-ЯМР /CDOL₃/ :δ 3,35 /дд, 1H/, 4,00 /т, 2H/, 4,21 /д, 1H/, 6,35 /AB, квартет, 4H/. Відповідну сіль гідрохлориду одержують, при обробленні розчину основи надлишком 4М HCl в діоксані з наступним випарюванням досуха та розтиранням з ефіром. МС: 415 /P⁺ + 1/.

Нижче описаний альтернативний спосіб, корисний для Одержання 1.

Стадія А.

1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікси]етил}піролідін.

5 Суміш безводного CeCl_3 /138г, 560ммолей/ та ТГФ /500мл/ енергійно перемішують на протязі 2 годин. В окремі колби охолоджують до -78°C розчин 1-[2-/4-бромфенокси/етил]-піролідину /100г, 370ммолей/ в ТГФ /1000мл/ та повільно на протязі 20 хвилин додають n-Bulі /2,6М в гексані, 169мл, 440ммолей/. Через 15 хвилин розчин додають до охолодженої до -78°C пасти CeCl_3 через трубочку і реакційну суміш перемішують на протязі 2 годин, при -78°C . Розчин 6-метокси-1-тералону /65,2г, 370ммолей/ в ТГФ /1000мл/ при -78°C додають через 10 трубочку до реагента арилцерію. Реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішують на протязі повних 16 годин. Суміш фільтрують через прокладку з целіту. Фільтрат концентрують в вакуумі і додають 3N HCl /500мл/ та Et_2O /500мл/. Після перемішування на протязі 15 хвилин шари розділяють. Потім водний шар промивають двічі за допомогою Et_2O . Об'єднані органічні шари сушать / MgSO_4 /, фільтрують та концентрують, одержуючи 6-метокси-1-тетралон /22г/. Водний шар підлугують до pH12 за допомогою 5N 15 NaOH та додають 15% водний / $\text{NH}_4/2\text{CO}_3$ /1000мл/. Водну суміш двічі екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать / MgSO_4 /, фільтрують та концентрують, одержуючи коричневе масло. Домішки відгоняють /110 - 140°C та 0,2мм рт. ст./, одержуючи продукт /74г, 57%/. $^1\text{H-NMR}$ /250МГц, CDCl_3 / : δ 7,27 /д, J = 8,7Гц, 2H/, 6,92 - 6,99 /м, 3H/, 6,78 /д, J = 2,6Гц, 1H/, 6,65 /дд, J = 8,6Гц і 2,6Гц, 1H/, 5,92 /т, J = 4,7Гц, 1H/, 4,15 /т, J = 6,0Гц, 2H/, 3,80 /с, 3H/, 2,94 /т, J = 6,0Гц, 2H/, 2,81 /т, J = 7,6Гц, 2H/, 2,66 /м, 20 2H/, 2,37 /п, 2H/, 1,84 /м, 4H/.

Стадія Б

1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікси]етил}піролідін/

25 Піридинібромідпербронід /21,22г, 60,55ммоля/ додають порціями до розчину 1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікси]-етил }піролідину /23г, 72ммоля/ в ТГФ /700мл/. Реакційну суміш перемішують на протязі 60 годин. Осад відфільтровують через шар целіту за допомогою ТГФ, Брудно-білу тверду речовину розчиняють в CH_2Cl_2 та MeOH і відфільтровують з целіту. Органічний розчин промивають 0,5N водною HCl, а потім насиченим водним NaHCO_3 . Органічний розчин сушать / MgSO_4 /, фільтрують та концентрують, одержуючи коричневу тверду речовину /21,5г, 83%/. $^1\text{H-NMR}$ /250МГц, CDCl_3 / : 5 7,14 /д, 1 = 8,7Гц, 2H/, 6,97 /д, 3 = 8,8Гц, 2H/, 6,71 /д, J = 2,2Гц, 1H/, 6,55 /м, 2H/, 4,17 /т, J = 5,0Гц, 30 2H/, 3,77 /с, 3H/., 2,96 /м, 4H/, 2,66 /м, 4H/, 1,85 /м, 4H/.

Стадія В

Гідрохлорид 1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-3,4-дигідронафталін-1-іл/фенікси]-етил}піролідін /напоксиденгідрохлорид/.

35 До суміші 1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-3,4-дигідронафталін-1-іл/фенікси]-етил}піролідину /19г, 44ммоля/, фенілборонової кислоти /7,0г, 57ммоля/ та тетракіс /трифенілпосфоній / паладій /1,75г, 1,51ммоля/ в ТГФ /300мл/ додають NaHCO_3 /13г, 123ммоля/ в H_2O /100мл/. Реакційну суміш нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником на протязі 18 годин. Шари розділяють та органічний шар промивають H_2O , а потім сольовим розчином. Органічний розчин сушать / MgSO_4 /, фільтрують та концентрують, одержуючи 17,98г коричневої твердої речовини. Залишок розчиняють в суміші 1 : 1 CH_2Cl_2 і EtOAc /250мл/ та додають 1N HCl в Et_2O /100мл/. 40 Після перемішування на протязі 2 годин продукт залишають кристалізуватися з розчину та шляхом фільтрації збирають 11г речовини. Концентрування маточника до пол світного об'єму дає додатково 7,3г продукту.

Стадія Г

Цис-1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікси]етил}піролідін.

45 Гідрохлорид 1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікси]етил}піролідину /нафоксиденгідрохлориду/ /75г, 132ммоля/ розчиняють в 1000мл EtOH та 300мл MeOH. Додають сухий Pd/OH/2 на вуглеці та суміш гідрують на протязі 68 годин при 50°C і тиску $3,515\text{кг/см}^2$ /50фунт/дюйм²/ на вібраторі Парра /Parr shaker// Каталізатор відфільтровують при використанні целіту та розчинники відлучають в вакуумі. Одержану білу тверду речовину розчиняють в CH_2Cl_2 та розчин промивають насиченим водним NaHCO_3 . Органічний розчин сушать / MgSO_4 /, фільтрують та концентрують, одержуючи брудно-білу тверду речовину 50 /62,6г, 90%/.

Стадія Д

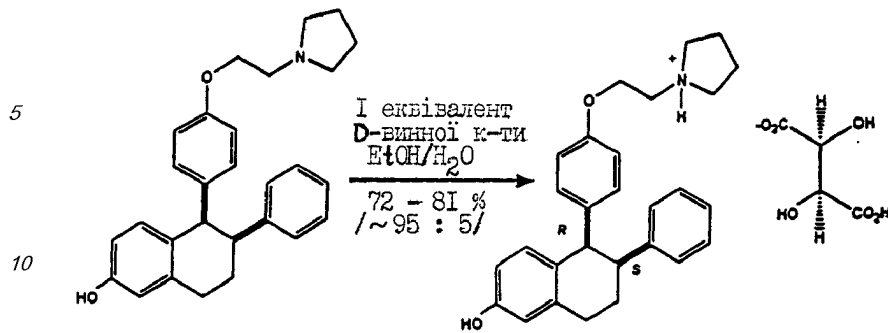
Цис-6-феніл-5- [4-/2-піролідін-1-ілетокси/феніл] - 5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол.

55 Суміш Цис-1- {2- [4-/6-метокси-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл/фенікси]етил}піролідину /12г, 28ммолей/, оптової кислоти /75мл/ та 48% HBr /75мл/ нагрівають при 100°C на протязі 15годин. Розчин охолоджують та одержаний білий осад збирають фільтрацією. Сіль гідробромід /9,6г, 69%/ розчиняють в CHCl_3 /MeOH та перемішують з насиченим водним NaHCO_3 . Пари розділяють і потім водний шар екстрагують за допомогою CHCl_3 /MeOH. Об'єднані органічні пари сушать / MgSO_4 /, фільтрують та концентрують, одержуючи продукт в вигляді брудно-білої піни. $^1\text{H-NMR}$ /250МГц, CDCl_3 / : δ 7,04 /м, 3H/, 6,74 /м, 2H/, 8,63 /д, J = 8,3Гц, 2H/, 6,50 /и, 3H/, 6,28 /д, J = 8,6Гц, 2H/, 4,14 /д, J = 4,9Гц, 1H/, 3,94 /т, J = 5,3Гц, 2H/, 3,24 /дд, J = 12,5 і 4,1Гц, 1H/, 2,95 /м, 4H/, 2,78 /м, 4H/, 2,14 /м, 1H/, 1,88 /м, 4H/, 1,68 /м, 1H/. 60

Приклад 1

/-/Цис-6/S/-феніл-5/R/-[4-/2-піролідін-1-ілетокси/-феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-од D-тарtrat

65



15

20

Рацемічний амін Прикладу 1 /5г, 12,1ммоль/ в суміші 95 : 5 абсолютного етанолу/води /50мл/ обробляють розчином D-винної кислоти /1,83г, 12,1ммоль/ в суміші 95 : 5 абсолютного етанолу/води /20мл/. Суміш нагрівають при спокійному кипінні зі зворотним холодильником та одержують гомогенний розчин. Після нагрівання на протязі 10 хвилин суміші дають охолонути і перемішують при температурі навколишнього середовища /~25°C/ на протязі ночі. Сіль осаджують в вигляді білої твердої речовини та збирають шляхом фільтрації з відсмоктуванням, промивають абсолютним етанолом /20мл/ і сушать при відсмоктуванні. Зібрану білу тверду речовину /3,75г/, потім сушать в вакуумі /house vacuum/ при кімнатній температурі /~25°C/, одержуючи 2,77г /81% від теоретичного виходу/. Дослідження способом хіральної вискоєфективної рідинної хроматографії показує оптичну чистоту 95 : 5 з перевагою потрібного енантіомера.

25

Білу тверду речовину /2,77г/ суспендують в суміші 95 : 5 абсолютного етанолу/води /28мл/, нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником та перемішують на протязі 3,5годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш гранулюють на протязі ночі. Білу тверду речовину збирають шляхом фільтрування з відсмоктуванням, промивають етанолом /15мл/ та сушать з відсмоктуванням. Після сушіння в вакуумі /house vacuum/ та кімнатній температурі одержують 2,48г /95% від теоретичного виходу/ виділеної солі з оптичною чистотою > 99 : 1, судячи з дослідження способом хіральної вискоєфективної рідинної хроматографії.

30 Формула винаходу

1. (-)-цис-6(S)-феніл-5(R)-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тарtrat.
2. Спосіб одержання сполуки (-)-цис-6(S)-феніл-5(R)-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тартрату, який відрізняється тим, що він включає:
- 35 а) розчинення рацемічного або частково оптично збагаченого цис-6-феніл-5-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-олу в киплячому водному етанолі з одержанням розчину;
- 40 б) додання до указанного розчину еквімолярної кількості D-винної кислоти, розчиненої в водному етанолі, з одержанням другого розчину;
- в) охолодження указанного другого розчину та г) збір продукту, одержаного на стадії в).
3. Спосіб лікування захворювань або станів, що піддаються лікуванню агоністами естрогену, який відрізняється тим, що він включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за п.1.
4. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указані захворювання або стан є остеопорозом.
5. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указані захворювання або стан є серцево-судинним захворюванням при гіперліпідемії.
6. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указане захворювання є захворюванням передміхурової залози.
- 50 7. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указані захворювання або стан є гіперхолестеринемією.
8. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указані захворювання або стан є ожирінням.
9. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указані захворювання або стан є раком молочної залози.
10. Спосіб за п.3, який відрізняється тим, що указані захворювання або стан є ендометріозом.
- 55 11. Фармацевтична композиція, що включає (-)-цис-6(S)-феніл-5(R)-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніл]-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол D-тарtrat в ефективній кількості та фармацевтично прийнятний носій.

60 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

65