



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

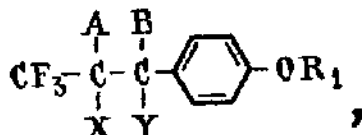
(19) **SU** (11) **1097192** **A**

(35) С 07 С 41/00; С 07 С 41/16;
С 07 С 43/225; С 07 С 93/14;
С 07 D 295/08; С 07 D 303/22

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ **Р7ФК** К ПАТЕНТУ

- (21) 3344743/23-04
(62) 2968606/23-04
(22) 16.10.81
(23) 15.08.80
(31) go-1455
(32) 15.08.79
(33) ВНР
(46) 07.06.84. Бюл. № 21
(72) Гизелла Абрахам, Тибор Хорват,
Лайош Толдь, Янош Борвендег, Эндре
Чаньи, Ева Кишш, Илона Сенте
и Кальман Тори (ВНР)
(71) Эдът Дьёдьсерведьесети Дьяр
(ВНР)
(53) 547.27.07(088.8)
(56) 1. Патент США № 3712929,
кл. С 07 С 260-612, опублик. 1973
2. D. J. Collins et al J. Meol.
Chem. 1966, 10, 84.
3. G. R. Bedford et al Nature.
1966, 212, 733.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
1,1,2-ТРИФЕНИЛПРОПАНА ИЛИ 1,1,2-ТРИ-
ФЕНИЛПРОПЕНА, ИЛИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ,
ИЛИ СМЕСИ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ, ИЛИ ИХ ГИД-
РОХЛОРИДНЫХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения производных
1,1,2-трифенилпропана или 1,1,2-трифе-
нилпропена общей формулы

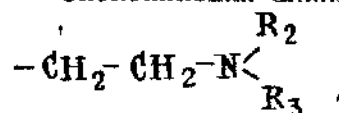


где А и В - водород или они совместно
образуют валентную
связь;

Х и Y - одинаковые или различные
и представляют собой не-
замещенный или замещен-

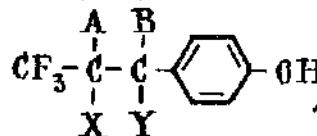
ный в л-положении хло-
ром фенил;

R₁ - C₁-C₄-алкил, метоксиметил,
эпоксинизший алкил или



где R₂ и R₃ - C₁-C₄-алкил или вместе
с атомом азота образу-
ют морфолино-, пирроли-
дино-, N-метилпипера-
зиногруппу при условии,
что, если А и В образу-
ют валентную связь,
Х и Y - фенил, то в слу-
чае Z - изомера R₁ не
может быть диметиламино-
этильным, диэтиламино-
этильным или морфолино-
этильным остатком,

или стереоизомеров, или смеси стерео-
изомеров, или их гидрохлоридных солей,
отличающийся тем, что
соединение общей формулы



где А, В, Х и Y имеют приведенные зна-
чения, подвергают взаимодействию с
R₁-йодидом или R₁-хлоридом, или R₁-суль-
фонатом, причем R₁ имеет приведенные
значения, в присутствии гидроокиси
или гидрида щелочного металла в низ-
шем спирте или моноароматическом уг-
леводороде при кипячении реакционной
массы с последующим выделением целе-
вого продукта в свободном виде, или
стереоизомеров, или смеси стереоизо-
меров, или их гидрохлоридных солей.

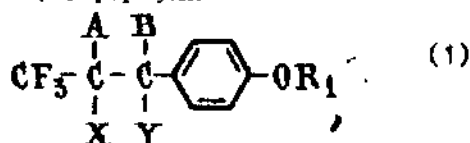
(19) **SU** (11) **1097192** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных, 1,1,2-трифенилпропана или 1,1,2-трифенилпропена, которые проявляют биологически активные свойства.

Известен способ получения 1-перфторалкил-1,2,2-трифенилэтиленов, например 1-(трифторметил)-2-(n-N,N-диметиламиноэтоксифенилэтилена, взаимодействием 1,2-дифенил-3,3,3-трифтор 1-(4-оксифенилэтилена) с 2-диэтиламиноэтилхлоридом в среде органического растворителя в присутствии основного агента [1].

Целью изобретения является расширение производных трифенилалканов, которые по сравнению с известными производными трифенилалкенов {1-[4-(2-диэтиламиноэтоксифенил)-1,2-дифенил-1-хлорэтиленом] (кломифен) [2] и {/Z/-1-[4-(2-диэтиламиноэтоксифенил)-1,2-дифенил-1 бутеном] (тамоксифен) [3] обладают более высокой активностью и незначительными побочными действиями.

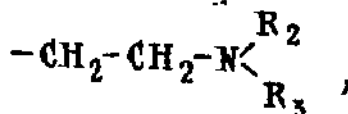
Поставленная цель достигается тем, что для получения производных 1,1,2-трифенилпропана или 1,1,2-трифенилпропена общей формулы



где А и В - водород или они совместно образуют валентную связь;

Х и Y - одинаковые или различные и представляют собой незамещенный или замещенный в n-положении хлором фенил;

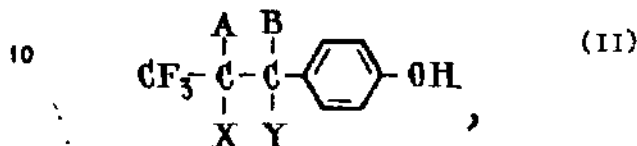
R₁ - C₁-C₄-алкил, метоксиметил, эпоксинозидный алкил или



где R₂ и R₃ - C₁-C₄-алкил или они вместе с атомом азота образуют морфолино-, пирролидино-, N-метилпиперазиногруппу при условии, что если А и В образуют валентную связь, Х и Y - фенил, то в случае Z-изомера R₁ - не может быть ди-

метиламиноэтильным, диэтиламиноэтильным или морфолиноэтильным остатком,

или стереоизомеров, или смеси стереоизомеров или их гидрохлоридных солей, соединение общей формулы



где А, В, Х и Y имеют приведенные значения, подвергают взаимодействию с R₁-иодидом или R₂-хлоридом, или R₁-сульфонатом, причем R₁ имеет приведенные значения, в присутствии гидроокиси или гидроксида щелочного металла в низшем спирте или моноароматическом углеводороде при кипячении реакционной массы с последующим выделением целевого продукта в свободном виде, или стереоизомеров, или смеси стереоизомеров, или их гидрохлоридных солей.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются те производные, в которых А и В вместе образуют валентную связь или каждый означает водород, Х и Y могут быть одинаковыми или различными и означают фенил и R₁ - эпоксидный алкил. Наиболее предпочтительными соединениями являются трео-1-[4-(2,3-эпоксипропокси)-фенил]-1,2-дифенил]-3,3,3-трифторпропан; /E/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-[4-[2-(4-метилпиперазино)-этоксифенил]-пропан и их гидрохлоридные соли.

Соединения формулы (I) получают в форме различных стереоизомеров как Z- или E-, так трео- или эритроизомеров и их солей, которые разделяют на отдельные стереоизомеры обычными способами (например, фракционная кристаллизация). Основные соединения формулы (I) переводят в гидрохлоридные соли также известным способом.

Пример 1. Получение трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-[4-(метоксиметокси)-фенил]-пропана.

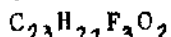
Растворяют 10,26 г (30 ммоль) трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана в 40 мл бензола и раствор смешивают с 2 г (50 ммоль) гидроокиси натрия и 4 г (50 ммоль) хлорметилового эфира и кипятят в течение часа. Реакционную смесь разбавляют 100 мл бензола, промывают 20%-

ным раствором хлористого аммония и высушивают. Раствор выпаривают, и остаток кристаллизуют из изопропанола. Получают 7,45 г (64,2%) указанного соединения, $T_{пл}$ 100–103°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 71,72; Н 5,71;

Ф 14,91.



Вычислено, %: С 71,49; Н 5,48;

Ф 14,75.

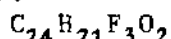
Пример 2. Получение трео-1-[4-(2,3-эпоксипропокс)-фенил]-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропана.

Растворяют 3,42 г (10 ммоль) трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана в 40 мл этанола, и раствор смешивают с 0,48 г (12 ммоль) гидроокиси натрия и 9,2 г (100 ммоль) 1,2-эпоксис-3-хлорпропана. Реакционную смесь кипятят в течение часа, выпаривают и полностью освобождают от растворителя путем удаления н-бутанола. Остаток разбавляют 30 мл дихлорметана, промывают водой и высушивают. Раствор выпаривают и остаток кристаллизуют из метанола. Получают 2,85 г указанного соединения. Выход 71,6%; $T_{пл}$ 113–116°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 76,26; Н 5,14,

Ф 14,47.



Вычислено, %: С 72,35; Н 5,31;

Ф 14,31.

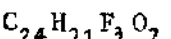
Пример 3. Получение эритро-1-[4-(2,3-эпоксипропокс)-фенил]-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропана.

4,28 г (12,5 ммоль) эритро-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана по примеру 2 вводят во взаимодействие с 1,2-эпоксис-3-хлорпропаном в присутствии гидроокиси натрия. Полученный продукт дважды перекристаллизуется из метанола. Получают 2,18 г (44%) указанного соединения, $T_{пл}$ 115–118°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 72,18; Н 5,46,

Ф 14,37



Вычислено, %: С 72,35; Н 5,31;

Ф 14,31.

Пример 4. Получение /Е/-1-[4-(2,3-эпоксипропокс)-фенил]-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропана.

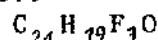
Растворяют 3,40 г (10 ммоль) /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-

оксифенил)-пропана в 30 мл безводного бензола, и раствор перемешивают в течение получаса с 0,29 г (12 ммоль) гидрида натрия. После добавки 1,39 г (15 ммоль) 1,2-эпоксис-3-хлорпропана реакционную смесь нагревают в течение 5 ч, разбавляют 70 мл бензола, промывают водой и высушивают. Раствор концентрируют и остаток кристаллизуют из метанола. Получают 2,46 г (62%) указанного соединения; $T_{пл}$ 73,5–76°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 72,89; Н 4,88;

Ф 14,61.



Вычислено, %: С 72,72; Н 4,83;

Ф 14,38.

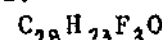
Используемый в качестве исходного вещества /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропен получают следующим образом.

15,4 г (45 ммоль) 1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана (пример 1) в 75 мл этанола в присутствии 2,2 г (55 ммоль) гидроокиси натрия и с 6,9 г (55 ммоль) хлористого бензила кипятят в течение часа. Реакционную смесь разбавляют 300 мл воды, нейтрализуют 1 н. соляной кислотой и экстрагируют 200 мл хлороформа. Органическую фазу промывают водой, высушивают и концентрируют. Остаток кристаллизуют из этанола. Получают 17 г (86,6%) продукта, $T_{пл}$ 94–118°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 77,95; Н 5,44;

Ф 13,42.



Вычислено, %: С 77,76; Н 5,36;

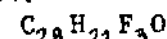
Ф 13,18.

Кипятят 16,42 г (38 ммоль) полученного соединения в течение 2 ч с 17,25 г (76 ммоль) 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона в 80 мл бензола и обрабатывают. Полученный /Е/-1-(4-бензилоксифенил)-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропен плавится при 128–129°C (после кристаллизации из этанола); выход 6,21 г (38%).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 78,34; Н 5,10;

Ф 13,24.



Вычислено, %: С 78,13; Н 4,92;

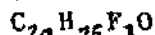
Ф 13,24.

Структура полученного соединения доказана с помощью ЯМР-спектра.

Гидрируют 6,02 г (14 ммоль) полученного соединения в смеси метанола с тетрагидрофураном (1:1) в присутствии палладия на угле в качестве катализатора. Катализатор отфильтровывают, фильтрат выпаривают, и остаток кристаллизуют из смеси хлороформа с гексаном (1:2). Получают 3,50 г (73,5%) /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана; $T_{пл}$ 113–120°C.¹⁰

Элементный анализ.

Найдено, %: С 74,17; Н 4,85; F 16,53.



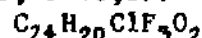
Вычислено, %: С 74,11; Н 4,45; F 16,75.

Пример 5. Получение 1-[4-(2,3-эпоксипропокс)-фенил]-1-фенил-3,3,3-трифтор-2-(4-хлорфенил)-пропана.

Растворяют 6,03 г (16 ммоль) 1-фенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-2-(4-хлорфенил)-пропана в 60 мл метанола, раствор смешивают с 0,8 г (20 ммоль) гидроксида натрия и 14,8 г (160 ммоль) 1,2-эпоксипропана и в течение 2 ч кипятят. Реакционную смесь обрабатывают по примеру 3. После кристаллизации из метанола получают 4,44 г (64%) предлагаемого соединения; $T_{пл}$ 141–144°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 66,71; Н 5,05; Cl 8,35; F 13,29.



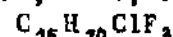
Вычислено, %: С 66,59; Н 4,66; Cl 8,19; F 13,17.

Используемый в качестве исходного вещества 1-фенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-2-(4-хлорфенил)-пропан получают следующим образом.

4-Хлор-2,2,2-трифторацетофенон в этаноле в присутствии этилата натрия вводят во взаимодействие с бензилтрифенилфосфоний-хлоридом. 1-Фенил-3,3,3-трифтор-2-(4-хлорфенил)-пропан получают с выходом 68%; $T_{пл}$ 63–66°C (после кристаллизации из гексана).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 63,91; Н 3,81; Cl 12,37; F 20,03.



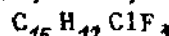
Вычислено, %: С 63,73; Н 3,57; Cl 12,54; F 20,16.

Полученный продукт гидрируют в уксусной кислоте в присутствии 10%-ного палладия на угле в качестве катализатора. Получают 1-фенил-3,3,3-трифтор-

2-(4-хлорфенил)-пропан с выходом 86%; $T_{кип}$ 118–120°C (0,4 мм. рт. ст. $n_D^{20} = 1,5230$).

Элементный анализ.

Найдено, %: С 63,51; Н 4,40; Cl 12,38; F 19,93.

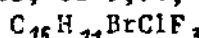


Вычислено, %: С 63,28; Н 4,25; Cl 12,45; F 20,02.

Полученный продукт бромуют в четыреххлористом углеводе. После кристаллизации из гексана полученный 1-бром-1-фенил-3,3,3-трифтор-2-(4-хлорфенил)-пропан плавится при 143–146°C; выход 45,3%.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 49,68; Н 3,15; Br 22,03; Cl 9,71; F 15,63.

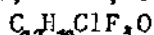


Вычислено, %: С 49,55; Н 3,05; Br 21,98; Cl 9,75; F 15,68.

Полученный продукт в присутствии треххлористого алюминия вводят во взаимодействие с анизолом. После кристаллизации из изопропанола полученный 1-фенил-3,3,3-трифтор-2-(4-хлорфенил)-1-(4-метоксифенил)-пропан плавится при 164–171°C; выход 66%.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 67,76; Н 4,70; Cl 9,01; F 14,45.



Вычислено, %: С 67,61; Н 4,64; Cl 9,07; F 14,58.

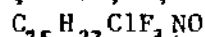
Продукт вводят во взаимодействие с пиридингидрохлоридом. Полученный 1-фенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-2-(4-хлорфенил)-пропан без последующей очистки используют далее.

Пример 6. Получение трео-1-4-(2-диметиламиноэтокси)-фенил-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-пропангидрохлорида.

6,84 г (20 ммоль) трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана в 60 мл безводного ксилола вместе с 0,6 г (24 ммоль) гидроксида натрия перемешивают в течение получаса. Смесь смешивают с 4,16-молярным раствором 2-диметиламиноэтилхлорида в ксилоле (7,2 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь нагревают 2 ч, затем выпаривают, остаток смешивают с 10 мл 9,36%-ного соляно-кислого метанола и снова выпаривают. Продукт перекристаллизуют из изопропанола. Получают 5,76 г (64%) указанного соединения; $T_{пл}$ 229–231°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 66,47; Н 6,03;
Cl 7,96; F 12,86; N 3,00.



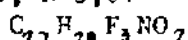
Вычислено, %: С 66,74; Н 6,05;
Cl 7,88; F 12,67; N 3,11.

Пример 7. Получение трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-[4-(2-морфолиноэтокси)-фенил]-пропана.

Вводят 3,42 г (10 ммоль) трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана по примеру 6 во взаимодействие сначала с гидридом натрия, а затем с 2-(хлорэтил)-морфолином в ксилоле. После кристаллизации из гексана получают 3,12 г (68,5%) указанного соединения, $T_{пл}$ 87-89°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 71,41; Н 6,48;
F 12,35; N 3,01



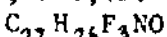
Вычислено, %: С 71,19; Н 6,20;
F 12,51; N 3,08.

Пример 8. Получение /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-[4-(2-пирролидино-этокси)-фенил]-пропена.

Вводят 2,72 г (8 ммоль) /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропена (пример 4) по примеру 4 во взаимодействие сначала с гидридом натрия, а затем с 2-(хлорэтил)-пирролидином в ксилоле. После кристаллизации из гексана получают 2,15 г (61,4%) предлагаемого соединения; $T_{пл}$ 84,5-86°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 74,40; Н 6,11;
F 13,15; N 3,15.



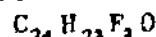
Вычислено, %: С 74,12; Н 5,99;
F 13,03; N 3,20.

Пример 9. Получение трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-пропоксифенил)-пропана.

Раствор 3,42 г (10 ммоль) трео-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксифенил)-пропана в 35 мл безводного бензола смешивают с 0,8 г (20 ммоль) порошкообразной гидроокиси натрия и 6,8 г (40 ммоль) n-пропилиодида. Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч, разбавляют 50 мл бензола, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Раствор концентрируют и остаток кристаллизуют из изопропанола. Получают 3,32 г (86,5%) предлагаемого соединения; $T_{пл}$ 77-80°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 75,01; Н 6,20;
F 14,95.



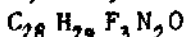
Вычислено, %: С 74,98; Н 6,03;
F 14,83.

Пример 10. Получение /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1,4-[2-(4-метилпиперазино)-этоксил]-фенилпропена.

Перемешивают с 34 мл безводного бензольного раствора (3,40 г; 10 ммоль) /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-гидроксифенил)-пропена (пример 4) с 0,29 г (12 ммоль) гидрида натрия в течение получаса, затем соединяют с 5 мл безводного бензольного раствора (2,44 г; 15 ммоль) 1-метил-4-(2-хлорэтил)-пиперазина и кипятят 5 ч. Реакционную смесь разбавляют 100 мл бензола, промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Продукт кристаллизуют из гексана; вес 3,03 г (65%); $T_{пл}$ 94-96°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 72,14; Н 6,30;
F 12,20; N 6,11.



Вычислено, %: С 72,08; Н 6,27;
F 12,22; N 6,00.

Пример 11. Получение /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1,4-[2-(гептаметиленимино)этокси]-фенилпропена.

Перемешивают 17 мл безводного бензольного раствора (1,70 г; 5 ммоль) /Е/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-(4-гидроксифенил)-пропена (пример 4) в течение получаса с 0,15 г (6 ммоль) гидрида натрия. Затем объединяют с 2 мл безводного бензольного раствора (1,06 г; 6 ммоль) N-(2-хлорэтил)-гептаметиленимины и поступают по примеру 10.

Продукт кристаллизуют из гексана; вес 1,39 г (58%); $T_{пл}$ 73-76°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 74,98; Н 6,70;
F 11,70; N 2,98.



Вычислено, %: С 75,13; Н 6,73;
F 11,88; N 2,92.

Пример 12. Получение трео-1-4-[2-(диметил-амино)-этокси]-фенил-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-пропан-гидрохлорида.

Кипятят 17 мл бензольного раствора (3,42 г; 10 ммоль) трео-1,2-дифе-

нил-3,3,3-трифтор-(4-гидрокси-фенил)-пропан (рецепт № 1) в течение 3 ч с 0,67 г (12 ммоль) размолотого едкого кали и 1,84 г (12 ммоль) N,N-диметилтаурина. Реакционную смесь разбавляют 50 мл бензола, промывают водой, сушат над серно-кислым магнием, фильтруют и испаряют. Остаток растворяют в метиловом спирте. С помощью кислотосодержащего метилового спирта рН доводят до 3,0. Продукт фильтруют и получают 2,74 г (61%), $T_{пл}$ 228–230°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: С 66,53; Н 6,09;

Cl 7,95; F 12,74; N 3,0.

$C_{25}H_{27}ClF_3NO$

Вычислено, %: С 66,74; Н 6,05;

Cl 7,68; F 12,67; N 3,1.

Эндокринологическое и подавляющее рост опухолей действие предлагаемых соединений иллюстрируется на следующих тест-объектах. Используются следующие тест-соединения:

- 1 = трео-1-[4-(2-эпоксипропоксифенил)]-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропан;
- 2 = 1-[4-(2,3-эпоксипропоксифенил)]-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропан;
- 4 = /E/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-[4-[2-(4-метилпиперазино)-этокси]-фенил]-пропан;
- 5 = 1-[4-(2-диметиламино-этокси)-фенил]-2-фенил-3,3,3-трифтор-1-(4-метоксифенил)-пропан;
- 9 = /E/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-2-[4-(2-пирролидино-этокси)-фенил]-пропан;
- 10 = /E/-1,2-дифенил-3,3,3-трифтор-1-[4-(2-морфолино-этокси)-фенил]-пропан;
- 11 = /E/-1-[4-(2-диэтиламино-этокси)-фенил]-1,2-дифенил-3,3,3-трифторпропан;
- 14 = 1-фенил-2-(4-метоксифенил)-1-[4-(2-диметиламино-этокси)-фенил]-3,3,3-трифторпропан.

Антиэстрогенное действие определяют следующим образом.

Инфантильным в возрасте 24 дн. самкам крыс в течение 3 дн. вводят подкожно один раз в день ежедневно по 5 мкг эстрадиола. Тест-вещество вводят также в течение 3 дн. один раз в день ежедневно перорально. На четвертый день животных умерщвляют и после очистки измеряют вес матки. В табл. 1 иллюстрируется антиэстроген-

ное действие (т.е. подавление утеротропного эффекта эстрадиола) некоторых представителей соединений общей формулы (I).

Антиэстрогенное действие указанных в табл. 1 соединений достигает соответствующего действия используемого в качестве сравнительного соединения кломифена, соответственно, тамоксифена. В дозе 1 мг/кг перорально соединение № 1 вызывает только незначительное подавление, при применении этого соединения в дозе даже 10 мг/кг перорально подавление составляет только 39%.

Эстрогенное (утеротропное) действие определялось следующим образом (55, 65/1954). Самкам крыс в возрасте 24 дн. один раз в день ежедневно вводят перорально тест-соединения. На четвертый день животных умерщвляют и определяют вес матки после очистки. В табл. 2 указывается эстрогенное (утеротропное) действие некоторых соединений общей формулы (I) в различных дозах, приведены соответствующие значения очень активного этинилэстрадиола и используемого в качестве сравнительного соединения тамоксифена и кломифена.

Указанные соединения обладают слабоэстрогенными свойствами или их действие в определенной области доз (0,1–1,0 мг/кг) незначительно слабее, чем соответствующее действие тамоксифена. Кривая дозового действия соединения № 1 отличается от таковой известного ранее соединения, а именно она немного круче. В примененной области доз (0,01–0,3 мг/кг перорально) эстрогенное действие даже меньше, чем слабо агонистическое действие антиэстрогенных средств, причем максимально достигаемое увеличение веса матки превышает максимальное действие, достигаемое при применении антиэстрогенных средств. В случае последних соединений при применяемых более высоких дозах антиэстрогенное действие уже доминирующее и подавляет слабые агонистические эффекты.

Действие, стимулирующее отделение (выделение) лютеинизирующего гормона, определяют следующим образом.

Инфантильных самок крыс в возрасте 24–25 дн. обрабатывают подкожно тест-соединением. Спустя 24 ч после второй обработки у животных берут кровь, и уровень лютеинизирующего гормона

(1 Н) измеряют в плазме с помощью радиоиммунного способа. В дозе 1 мг/кг подкожно тест-соединения значительно повышают 1 Н-уровень в плазме самок крыс. Результаты представлены в табл. 3.

Действие предложенных соединений на опухоль, зависящую от гормона определялось на примере индуцированной 7,12-диметил-бенз(а)антраценом (ДМБА) карциноме молочной железы. Лечение начинают при весе опухоли 500 мг и в течение месяца трижды в неделю вводят дозу 20 мг/кг перорально. Измерение опухоли и наблюдение животных продолжают в течение 2 мес. после окончания периода обработки (лечения).

Для оценки действия вводят индекс относительной эффективности: это значение определяют на основании подсчета окончательных вылеченных или временно вылеченных или обладающих долговечной или кратковременной ремис-

сией животных. Оценка калькулируется на основании показателей: окончательное вылечивание 10 точек; временное вылечивание 8 точек; долговременная ремиссия 6 точек; кратковременная ремиссия или неизмененное состояние 4 точки.

Оценку в процессе лечения среднего опухолевого числа проводят следующим образом: первоначальное опухолевое число у каждого животного не выше 8 точек; среднее опухолевое число удваивается - 6 точек; большое увеличение среднего опухолевого числа, наблюдается 0 точек.

Сумма определенных двукратно точечных чисел для каждого животного выражается в виде процента точечного числа, вызывающего окончательное выздоровление максимального действия. Эти значения рассматриваются как относительные эффективности.

Т а б л и ц а 1

Тест-соединение	Доза, мг/кг/день				
	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0
Климофен	-37,1		-67,7		-73,3
Тамоксифен	-45,6+6,85	-55,2+2,5	-60,9+4,04	-70,9+4,52	-68,6+4,83
1		*	-3,0		-39
2	-29	-24	-38	-78	-66
4		-65,2+3,93	-71,9+1,81	-71,8+5,0	-72,2+5,5
5	-52,8+4,2	-52,2+6,12	-60,8+2,13	-68,2+3,32	-63,0+3,68

П р и м е ч а н и е. Антиэстрогенное действие (т.е. уменьшающее вес матки действие) тест-соединений указано в %. Каждая группа состоит из 5-10 животных.

Т а б л и ц а 2

Тест-соединение	Доза, мг/кг/день			
	0	0,01	0,03	0,1
Этинил-эстрадиол (известный)	59,3+5,2	142,6+5,2	197,0+11,75	184,6+7,6
Тамоксифен (известный)	41,5+1,36	75,0+3,76	79,0+2,67	102,3+4,35

Тест-соединение	Доза, мг/кг/день			
	0	0,01	0,03	0,1
Клиомифен (известный)	41,5+1,36			107,3+6,48
1	41,5+1,36	49,2+3,48	52,2+2,67	65,8+5,7
2	59,3+5,2	84,5+4,33	87,5+8,7	90,8+3,4
4	59,3+5,2	76,6+4,4	6,6+6,6	89,8+10,6

Продолжение табл. 2

Тест-соединение	Доза, мг/кг/день				
	0,3	1,0	3,0	10,0	20,0
Этинил-эстрадиол (известный)	198,4+14,9	166,8+9,34	182,4+4,3	212,2+11,8	
Тамоксифен (известный)	96,2+4,04	108,3+6,97	113,0+3,88	110,4+4,5	101,0
Кломифен (известный)		103,4+6,38		94,4+2,35	
1	72,0+4,6	118,2+9,9	130,6+11,2	142,0+10,47	138,0
2	95,0+3,14	101,2+4,3	107,0+2,19	128,4+5,83	
4	91,0+2,16	97,2+4,43	100,8+0,7	110,8+6,18	

Примечание. Каждая группа состоит из 5-10 животных. Вес матки в мг/100 кг веса тела.

Таблица 3

Тест-соединение	Изменение 1 Н-уровня в % по сравнению с контролем
Тамоксифен	117
1	96
4	106
9	53

Примечание. Каждая группа состоит из 4-5 животных.
Доза: 2x1 мг/кг подкожно.

Действие на индуцированную ДМБА
карциному молочных желез на примере
крыс приведено в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Тест-соединение	Действие					Относительная эффективность, %
	Здоровые (1) (2)		Ремиссия (3) (4)		Неактивно	
Необработанный контроль	-	-	-	-	25/25	0
Тамоксифен	2/5	1/5	-	1/5	1/5	70
1	4/5	1/5	-	-	-	96
4	-	-	3/4	1/4	-	60
10	4/5	-	-	-	1/5	90
11	1/5	-	3/5	-	1/5	72
15	2/5	-	2/5	-	1/5	70

П р и м е ч а н и е. (1) = окончательно; (2) = временно; (3) = долговременно;
(4) = кратковременно.

Составитель М. Меркулова
Редактор А. Шивкина Техред Л.Коцюбняк Корректор О. Билак

Заказ 3846/43 Тираж 410 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

