



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(51) **SU** (11) **1508955** **A3**

(52) 4 C 07 C 11/02

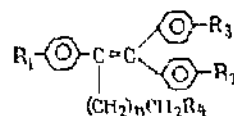
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 3597902/23-04  
(22) 26.05.83  
(31) 821879; 8218414  
(32) 27.05.82; 25.06.82  
(33) FI, GB  
(46) 15.09.89, Бюл. № 34  
(71) Фармос-Ихтюмя Ой (FI)  
(72) Реййо Юхани Тоивола, Арто  
Иоханнес Карьялайнен, Кауоко Ойва  
Антеро Куркела, Марья-Линеса Сёдер-  
валли, Лаури Вейкко Матти Кангас,  
Гуишлермо Луис Бланко и Ханну Каллер-  
во Сундивист (FI)  
(53) 547.313.07(088.8)  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКЕНОВЫХ ПРО-  
ИЗВОДНЫХ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ  
(57) Изобретение касается ацикличес-  
ких ненасыщенных соединений, в част-  
ности способов получения алкеновых  
производных общей формулы  
 $R_4-CH_2-(CH_2)_n-C(C_6H_4-p-R_1)-C(-C_6H_4-$   
 $p-R_2)(-C_6H_4-p-R_3)$ , где  $n = 1$  или  $2$ ;  
 $R_1$  и  $R_2$  - H или OH;  $R_3$  = H, OH, OCH<sub>3</sub>  
или 2-(N,N-диметиламино)-этоксил;  
 $R_4$  = Cl или Br, или их солей, об-  
ладающих эстрогенной, антиэстро-  
генной, прогестановой, противоопухоле-  
вой активностью, что может быть ис-  
пользовано в медицине. Цель - созда-  
ние новых активных соединений указан-  
ного класса. Синтез ведут реакцией

2  
соединения формулы  $R_5-CH_2-(CH_2)_n-$   
 $-CH(-C_6H_4-p-R_6)-C(O)-C_6H_4-p-R_7$ , где  
 $n$  имеет указанные значения,  $R_5$  - тет-  
рагидропиран-2-илокси или бензилокси;  
 $R_6$  = H или тетрагидропиран-2-илокси,  
 $R_7$  - H, метокси или тетрагидропиран-2-  
илокси, с соединением общей формулы  
 $R_8-C_6H_4-p-MgBr$ , где  $R_8$  - H, метокси,  
2-(N,N-диметиламино)этоксил или  
тетрагидропиран-2-илокси. Образующее-  
ся соединение, в котором  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$   
и  $R_8$  - тетрагидропиран-2-илокси или  
бензилокси, подвергают кислотному  
гидролизу с последующей дегидра-  
тацией и замещением гидроксильной  
группы на Cl или Br и выделением це-  
левого продукта в свободном виде или  
в виде соли. Испытания показывают,  
что максимальный эстрогенный эффект  
соединения примера 1 слабее, чем у  
гексестрола и диэтилстильбэстрола, но  
оно может антагонизировать эстроген-  
ный эффект этих соединений при их  
совместном применении. Кроме того,  
это соединение ингибирует рост MCF-7  
опухоли клеток in vitro. Так, увели-  
чение числа выживших клеток в 2 раза  
по сравнению в контроле наблюдается  
при концентрации в 10 раз меньшей,  
чем для гексестрола и диэтилстиль-  
бэстрола. 5 табл.

Изобретение относится к получению  
новых соединений, а именно алкеновых  
производных общей формулы



РПФ-К

(51) **SU** (11) **1508955** **A3**

где  $R_1$  и  $R_2$  - водород или гидроксил;  
 $R_3$  - водород, гидроксил, метоксил,  
 или 2-(N,N-диметиламино)эток-  
 сил;

$R_4$  - хлор или бром;

$n = 1$  или  $2$ ,

или их солей, которые обладают эстро-  
 генной, антиэстрогенной, прогеста-  
 новой и противоопухолевой активностью  
 и могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - разработка на  
 основе известного метода способа по-  
 лучения новых соединений, обладающих  
 ценными фармакологическими свойства-  
 ми.

Изобретение иллюстрируется сле-  
 дующими примерами.

**Пример 1. а 4-** [(Тетрагидро-  
 пиран-2-ил)окси]-1,2-дифенилбутан-  
 -1-ол.

Смесь, содержащую 19,6 г дезокси-  
 бензоина, 20,9 г тетрагидропиран-2-ил-  
 эфир-защитенного бромэтанола, 1,0 г  
 ТЭБАХ и 50 мл 48%-ного раствора гид-  
 роокиси натрия, перемешивают в тече-  
 ние 2 ч при 75°C. Далее добавляют во-  
 ду, продукт экстрагируют в толуоле.  
 Раствор толуола промывают водой и  
 сушат сульфатом натрия. В заключе-  
 ние растворитель выпаривают. Получают  
 количественный выход, но маслообраз-  
 ный продукт содержит около 20%  
 О-алкилированного продукта.

**б. Получение 4-** [(Тетрагидропи-  
 ран-2-ил)окси]-1,1,2-трифенилбу-  
 тан-1-ола.

Готовят комплекс Гриньяра в без-  
 водных условиях с использованием  
 3,6 г магниевой стружки в 25 мл без-  
 водного тетрагидрофурана, которые реа-  
 гируют с 23,6 г бромбензола в 50 мл  
 безводного тетрагидрофурана. Далее  
 добавляют остаток, полученный после  
 выпаривания на стадии а, в 75 мл  
 безводного тетрагидрофурана. Реак-  
 ционную смесь кипятят с обратным хо-  
 лодильником в течение 2 ч. Охлажден-  
 ную смесь выливают в насыщенный раст-  
 вор хлорида аммония. После перемешива-  
 ния встряхиванием отделяют органичес-  
 кий слой. Процесс экстракции повторя-  
 ют с использованием эфира. Далее  
 органические слои объединяют и сушат  
 сульфатом натрия. В заключение раст-  
 воритель выпаривают.

**с. 1,1,2-Трифенилбутан-1,4-диол.**

Остаток, полученный в результате  
 выпаривания на стадии в, подвергают

растворению в смеси, содержащей  
 400 мл абсолютного этанола, 10 г кон-  
 центрированной серной кислоты и 75 мл  
 воды. Эту смесь перемешивают в тече-  
 ние 2 ч при комнатной температуре, за-  
 тем полученный раствор нейтрализуют  
 с использованием 2 М раствора гидро-  
 окиси натрия. Далее, этанол выпарива-  
 ют, и к остатку добавляют воду. Затем  
 полученный продукт экстрагируют в  
 этилацетате. Этилацетатный раствор  
 сушат сульфатом натрия, и раствори-  
 тель выпаривают. Полученный продукт  
 перекристаллизовывают из толуола. Вы-  
 ход составляет 16,5 г (52% от дезокси-  
 бензоина), т.пл. 185-187°C.

Спектр-ПМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$  : 2,06 (2H,  
 гх); 3,83 (2H, T); 3,92 (1H, T); 4,76  
 (2H, c); 6,85-7,45 (13H, M); 7,68  
 (2H, gg).

**Пример 2. а. 4-** [(Тетрагидро-  
 пиран-2-ил)окси]-2-фенил-1-(4-метокси-  
 фенил)-бутан-1-ол.

Соединение получают из 22,6 г  
 4-метоксидезоксибензоина и 20,9 г  
 тетрагидропиран-2-ил-эфир-защитенно-  
 го бромэтанола в соответствии с мето-  
 дикой, описанной в примере 1.

**б. 4-** [(Тетрагидропиран-2-ил)окси]-  
 -1,2-дифенил-1-(4-метоксифенил)бу-  
 тан-1-ол (RR, SS и RS, SR).

Изомеры (RR, SS) получают из ос-  
 татка после выпаривания, приготовлен-  
 ного в примере 1а и 28,1 г 4-бромани-  
 зола в соответствии с методикой, опи-  
 санной в примере 1б.

Изомеры (RS, SR) получают из остат-  
 ка после выпаривания, приготовленно-  
 го в примере 1б, и 23,6 г бромбензола  
 в соответствии с той же самой методи-  
 кой, что и указанные выше изомеры  
 (RR, SS).

**с. 1,2-Дифенил-1-(4-метоксифенил)бу-**  
 тан-1,4-диол (RR, SS и RS, SR).

Изомеры (RR, SS) получают из остат-  
 ка после выпаривания изомеров (RR, SS),  
 произведенных на стадии б в соответст-  
 вии с методикой, описанной в приме-  
 ре 1с. Продукт подвергают перекрис-  
 таллизации из толуола. Выход составля-  
 ет 13,9 г (40% от дезоксибензоина).  
 Т.пл. 124-126°C.

(RS, SR)-изомеры получают в резуль-  
 тате выпаривания остатка (RS, SR) изо-  
 меров, полученных на стадии а в со-  
 ответствии с той же самой методикой,  
 что и (RS, SS)-изомеры, указанные выше.

Продукт подвергают перекристаллизации из толуола. Выход составляет 16,0 г (46% от 4-метоксибензоина). Т.пл. 172-174°C.

д. 1,2-Дифенил-1-(4-метоксифенил)-1-бутен-4-ол (Z и E).

Смесь изомеров (Z,E). Реакцию осуществляют в безводных условиях. Вначале 34,8 г 1,2-дифенил-1-(4-метоксифенил)бутан-1,4-диола растворяют в 200 мл ангидрида уксусной кислоты. Далее добавляют 30 мл ацетилхлорида. Полученную смесь выпаривают в течение 2 часов при 100°C, после чего растворитель выпаривают (промежуточный продукт представляет собой чистый (Z,E)-4-ацетокси-1,2-дифенил-1-(4-метоксифенил)-1-бутен). Далее добавляют 200 мл 94%-ного этанола, 20 мл воды и 45 мл 20%-ного раствора гидроксида натрия к указанному остатку, образовавшемуся после выпаривания. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор нейтрализуют 2 М хлористоводородной кислотой, после чего этанол выпаривают. К остатку добавляют воду, и продукт экстрагируют в этилацетате. Этилацетатный раствор сушат над сульфатом натрия, и растворитель выпаривают. Выход чистой смеси изомеров (Z:E в соотношении 7:3) является количественным, т.пл. 91-105°C.

Остаток, полученный после выпаривания смеси изомеров, перекристаллизовывают из смеси, состоящей из гексана и этанола, в соотношении 95:5, после чего получают 14,5 г (44%) (Z)-изомера, т.пл. 121-123°C.

Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1,28 (1H, c); 2,73 (2H, т); 3,57 (2H, т); 8,63 (3H, c); 6,53 (2H, д); 6,80 (2H, д); 7,15 (5H, м); 7,29 (5H, c).

Масс-спектр m/e: (M<sup>+</sup>, 79), 299 (100), 221 (46), 191 (70), 121 (46), 91 (60).

(E)-изомер. Т.пл. 107-110°C.

Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1,31 (1H, c); 2,80 (2H, т); 3,61 (2H, т); 3,81 (3H, c); 6,80-7,35 (14H, м).

е. 4-Бром-1,2-дифенил-1-(4-метоксифенил)-1-бутен (Z).

33,0 г (Z)-1,2-дифенил-1-(4-метоксифенил)-1-бутен-4-ола растворяют в 500 мл безводного ацетонитрила. Далее при перемешивании добавляют 39,3 г трифенилфосфина и 49,8 г тетрабромида углерода. Процесс перемешивания проводят в течение 1 ч

при комнатной температуре. Растворитель выпаривают, и остаток, полученный после выпаривания, растворяют в горячем петролейном эфире. Нерастворимый материал удаляют фильтрацией. Маточный раствор выпаривают и остаток, полученный после выпаривания, перекристаллизовывают из метанола. Выход продукта составляет 26,7 г (68%). Т.пл. 116-118°C.

Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3,01 (2H, т); 3,28 (2H, т); 3,67 (3H, c); 6,54 (2H, д); 6,8 (2H, д); 7,17 (5H, c); 7,32 (5H, c).

Масс-спектр: m/e 392/394 (M<sup>+</sup> 86), 299 (65), 221 (79), 191 (94), 121 (100), 91 (50).

Пример 3. а. 4-[(Тетрагидропиран-2-ил)окси]-1,2-дифенил-1-4-[4-(2-(N,N-диметиламино)этоксифенил)бутан-1-ол (RR, SS и RS, SR)

(R,R и SS) изомеры получают из выпаренного осадка, полученного в примере 1а, и 36,6 г 1-бром-4-[2-(N,N-диметиламино)этоксифенил]бензола по методике примера 1.

(RS, SR) изомеры получают следующим путем.

б. 1,2-Дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этоксифенил]бутан-1,4-диол (RR, SS и RS, SR).

(RR, SS)-изомеры получают из выпаренного осадка (RR, SS)-изомеров, полученных на стадии а соответственно по методике примера 2 с, исключая только то, что используют 20 г концентрированной серной кислоты. Выход 19,5 г (48% из дезоксибензоина). Т.пл. 165-167°C (из толуола).

(RS, SR)-изомеры были получены таким же путем. Т.пл. 139-141°C (из толуола).

с. 1,2-Дифенил-1-[4-[2-N,N-диметиламино)этоксифенил]-1-бутен-4-ол (Z и E).

По методике примера 2d получают смесь изомеров Z и E.

Выделение (Z)-изомера, как свободного основания.

Смесь изомеров (Z:E в соотношении 2:1) подвергают перекристаллизации из толуола, в результате чего получают 15,9 г (41%) (Z)-изомера, имеющего т.пл. 110-112°C.

Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2,28 (6H, c); 2,60 (2H, т); 2,71 (2H, т); 3,53 (2H, т); 3,89 (2H, т); 6,53 (2H, д); 6,78 (2H, д); 7,12 (5H, c), 7,28 (5H, c).

Выделение (Z)-изомера в виде хлористоводородной соли. Смесь изомеров (Z:E в соотношении 2:1) подвергают растворению в этаноле, и затем добавляют избыточное количество концентрированной хлористоводородной кислоты. Растворитель выпаривают, и далее полученный остаток дважды подвергают перекристаллизации из этанола, в результате чего получают 12,3 г (29%) (Z)-изомера в виде хлористоводородной соли. Т.пл. 166-168°C (из ацетона).

Гидрохлорид (Z)-изомера также получают из (Z) изомерного основания. (Z)-изомер растворяют в этаноле. Далее пропускают через раствор газообразный хлористый водород. В заключение растворитель выпаривают.

Выделение (E)-изомера.

Маточные растворы, полученные при выделении гидрохлорида (Z)-изомера, объединяют и растворитель выпаривают.

Выпаренный остаток подвергают перекристаллизации из ацетона, в результате чего получают 9,7 г (23%) (E)-изомера в виде соли гидрохлорида. Т.пл. 235-237°C. (E)-изомер может быть отделен от соли тем же самым способом, что и смесь изомеров, указанных выше. Температура плавления (E)-изомера, как свободного основания, составляет 129-131°C (из толуола).

Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,31 (2H, c); 2,71 (2H, т); 2,78 (2H, т); 3,57 (2H, т); 4,05 (2H, т); 6,87 (2H, т); 6,94 (5H, c); 7,10 (5H, c); 7,21 (2H, д).

д. 4-Хлор-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)-этокси]фенил]-1-бутен (Z и E).

(Z)-изомер. Реакцию проводят в безводных условиях. Вначале 42,4 г (Z)-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этокси]фенил]-1-бутен-4-ола растворяют в 250 мл хлороформа. Далее по каплям добавляют 23,8 г тионилхлорида. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Из полученного продукта выпаривают растворитель и затем продукт перекристаллизовывают из этилацетата. Выход хлористоводородной соли составляет 36,7 г (83%). Продукт имеет температуру точки плавления, равную 194-196°C. Этот продукт может быть отделен от солевой формы с помощью 1 М

раствора карбоната натрия, после чего продукт экстрагируют в толуоле. Толуольный раствор сушат, и растворитель выпаривают. Т.пл. 108-110°C (из ацетона).

Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (6H, c); 2,63 (2H, т); 2,91 (2H, т); 3,41 (2H, т); 3,92 (2H, т); 6,54 (2H, д); 6,79 (2H, c); 7,15 (5H, c); 7,31 (5H, c).

Масс-спектр: m/e 405/407 ( $\text{M}^+$ , 7/3), 72 (20), 58 (100).

Соль лимонной кислоты может быть получена следующим образом.

Вначале 40,6 г (Z)-изомера, в виде свободного основания, растворяют в 175 мл теплого ацетона и 24,5 г лимонной кислоты в 100 мл теплого ацетона. Затем растворы соединяют, и смесь охлаждают. Цитрат собирают фильтрацией, его температура плавления 160-162°C.

(E)-изомер. Соединение получают из (E)-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этокси]фенил]-1-бутен-4-ола, по той же самой методике, что и соответствующий (Z)-изомер. Хлористоводородную соль кристаллизуют из толуола. Выход составляет 35,8 г (81%), т.пл. 183-185°C. Этот продукт может быть отделен от солевой формы по той же самой методике, что и соответствующий (Z)-изомер. Температура плавления равна 69-71°C. (из гексана).

$^1\text{H}$  спектр ЯМР ( $\text{C Cl}_3$ ): 2,34 (6H, c); 2,74 (2H, т); 2,97 (2H, т); 3,43 (2H, т); 4,08 (2H, т); 6,80-7,30 (14H, м).

Масс-спектр: m/e 405/407 ( $\text{M}^+$  7/3), 72 (19), 58 (100).

Пример 4. а. 4-Бензилокси-1,2-дифенилбутан-1-ол.

Соединение получают из 19,5 г дезоксибензойна и 21,5 г бензилэфирного защищенного бромэтанола в соответствии с методикой, указанной в примере 1а.

б. 4-Бензилокси-1,2-дифенил-1-(4-тетрагидропиран-2-ил-окси фенил)бутан-1-ол (RR, SS).

Соединение получают из остатка, полученного после выпаривания, как указано в примере 4а, и из 38,6 г тетрагидропиран-2-ил эфирного защищенного 4-бромфенола в соответствии с методикой, описанной в примере 1б.

с. 4-Бензилокси-1,2-дифенил-1-(4-оксифенил)-бутан-1-ол (RR, SS).

Соединение получают из остатка, полученного выпариванием из стадии а,

в соответствии с методикой, описанной в примере 1с.

d. 1,2-Дифенил-1-(4-оксифенил)бутан-1,4-диол.

Остаток, полученный после выпаривания на стадии b, подвергают растворению в 300 мл 94%-ного этанола. Далее добавляют 2 г катализатора - 5% палладия, нанесенного на активированный уголь. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода до тех пор, пока не израсходуется 1 эквивалент водорода. Катализатор отфильтровывают. Далее растворитель выпаривают, и полученный продукт кристаллизуют из толуола. Выход составляет 12,7 г (38% от дезоксибензоина), т.пл. 192-194°C.

e. 1,2-Дифенил-2-(4-оксифенил)-1-бутен-4-ол (Z и E).

По методике примера 2d получают названное соединение. Выход чистой смеси изомеров (Z:E в соотношении 1:1) составляет 22,8 г (72%), т.пл. 164-167°C.

Отделение (E)-изомера. Вначале 20,0 г смеси изомеров подвергают растворению в теплом метиленхлориде, затем добавляют и быточное количество 2 М раствора гидроокиси натрия. После смешения или встряхивания смесь подвергают фильтрации. Осадок, который представляет собой (E) изомер в форме натриевой соли, суспендируют в 2 М хлористоводородной кислоте. Далее (E)-изомер экстрагируют в этилацетате как свободный фенол. Этилацетатный раствор сушат сульфатом натрия, и растворитель выпаривают. (E)-Изомер перекристаллизуют из смеси вода-метанол, в соотношении 50:50. Выход составляет 7,2 г (36%) т.пл. 165-167°C.

Спектр ПМР ( $CD_3COCl_3$ )  $\delta$  2,78 (2H, т); 3,54 (2H, т); 6,83 (2H, д); 6,90-7,35 (12H, м); 8,32 (1H, с).

Масс-спектр: m/e 316 ( $M^+$ , 64), 285 (100), 207 (87), 191 (58); 107 (55), 91 (94).

Натриевая соль может быть получена как описано выше. Другой метод заключается в растворении чистого (E)-изомера в этаноле, добавлении эквивалентного количества гидроокиси натрия в этаноле и выпаривании растворителя. Натриевую соль промывают ацетоном. Полученная при этом соль имеет т.пл. 215-226°C.

Выделение (Z) изомера. Смесь гидроокиси натрия с метиленхлоридным маточным раствором помещают в разделительную воронку. Слой метиленхлорида удаляют, а водный слой нейтрализуют с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты, после чего осуществляют экстракцию с использованием этилацетата. Этилацетатный раствор сушат над сульфатом натрия, растворитель выпаривают. (Z)-Изомер подвергают перекристаллизации из смеси метанола-вода в соотношении 50:50. Выход составляет 6,2 г (31%), продукт имеет т.пл. 169-171°C.

Спектр ПМР (ацетон- $d_6$ )  $\delta$  : 2,70 (2H, т); 3,52 (2H, т); 6,48 (2, д); 6,74 (2H, д); 7,15 (5H, с); 7,32 (5H, с); 8,08 (1H, с).

Масс-спектр: m/e 315 ( $M^+$ , 35), 285 (38), 207 (54); 191 (37); 107 (40), 91 (100).

Натриевую соль (Z)-изомера получают как описано выше для (E)-изомера. Т.пл. 205-217°C.

f. 4-хлор-1,2-дифенил-1-(4-оксифенил)-1-бутен (Z и E).

Используя методику примера 3d, получают количественный выход. т.пл. 85-87°C (из метанола).

Спектр ПМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$  : 2,67 (2H, т); 3,38 (2H, т); 4,76 (1, с); 6,42 (2H, д); 6,70 (2H, д); 7,15 (5H, с); 7,30 (5H, с).

Масс-спектр: m/e: 334/336 ( $M^+$ , 94/32), 285 (71), 207 (78), 191 (56), 183 (199); 107 (55), 91 (86).

(E)-изомер. (E)-Изомер получают по той же самой методике, что указано выше для (Z)-изомера. Полученный продукт промывают петролейным эфиром. Был достигнут почти количественный выход. Т.пл. 109-112°C.

Спектр ПМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$  : 2,96 (2H, т); 3,42 (2H, т); 4,79 (1H, с); 6,79 (2H, д); 6,93 (5H, с); 7,12 (2H, д); 7,12 (5H, с).

Пример 5. 4-[(Тетрагидропиран-2-ил)окси]-1,2-бис[[4-(тетрагидропиран-2-ил)окси]фенил]бутан-1-он.

a. Соединение получают из 39,6 г 4,4'-бис(тетрагидропиран-2-ил)оксидезоксибензоина и 20,9 г тетрагидропиран-2-ил-эфир-защитенного бромэтанола в соответствии с методикой, описанной в примере 1a.

b. 4-[(Тетрагидропиран-2-ил)окси]-1-фенил-1,2-бис[[4-(тетрагидропи-

ран-2-ил)окси]фенил]бутан-1-ол (RS, SR).

Соединение получают из остатка, произведенного в результате выпаривания в примере 5а, и 23,6 г бромбензола в соответствии с методикой, описанной в примере 1б.

с. 1-Фенил-1,2-бис(4-оксифенил)-бутан-1,4-диол (RS,SR).

Соединение получают из остатка, полученного после выпаривания на стадии б в соответствии с методикой, описанной в примере 1с. Полученный продукт перекристаллизовывают из толуола. Выход составляет 8,4 г (24% от 4,4'-бис[(тетрагидропиран-2-ил-окси)дезоксibenзоина], продукт имеет т.пл. 213-215°C.

д. 1-Фенил-1,2-бис(4-оксифенил)-1-бутан-4-ол (Z,E).

35,0 г 1-фенил-1,2-бис(4-оксифенил)бутан-1,4-диола дефлегмируют в течение 1,5 ч в смеси, содержащей 250 мл этанола и 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Раствор обрабатывают древесным углем. После фильтрации растворитель выпаривают, а остаток после выпаривания подвергают рекристаллизации из толуола. Выход смеси изомеров (Z:E 1:1) составил 19,2 г (58%), а т.пл. 182-196°C.

ПМР-спектр (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2,64 (1H,т); 2,74 (1H,т); 3,50 (2H,т); 4,77 (3H,с); 6,38-7,33 (13H,м).

#### Пример 6.

а. 5-[(Тетрагидропиран-2-ил)окси]-1,2-дифенилпентан-1-он.

Соединение получают из 19,6 г дезоксибензоина и 22,3 г тетрагидропиран-2-ил-эфир-защитенного 3-бромпропанола в соответствии с методикой, описанной в примере 1а.

б. 5-[(Тетрагидропиран-2-ил)окси]-1,2-дифенил-1-[4-(тетрагидропиран-2-ил)окси]фенил]пентан-1-ол (RR,SS).

Соединение получают из остатка выпаривания, полученного в примере 6а, и 38,6 г тетрагидропиран-2-ил-эфир-защитенного 4-бромфенола в соответствии с методикой, описанной в примере 1б.

с. 1,2-Дифенил-1-(4-оксифенил)пентан-1,5-диол (RR,SS).

Соединение получают в результате выпаривания остатка, произведенного на стадии б, с помощью того же самого метода, что и 1,1,2-трифенилбу-

тан-1,4-диол в примере 1с. Полученный продукт перекристаллизовывают из толуола. Выход составляет 11,1 г (32% от бензоксибензоина), продукт имеет т.пл. 182-184°C.

д. 1,2-Дифенил-1-(4-оксифенил)-1-пентен-5-ол (Z и E).

Используя методику примера 2д, в результате получают смесь производных пентенола (Z:E в соотношении 1:1). Выход составляет 5,6 г (17%) т.пл. 157-163°C.

Изомеры разделяют по методике, описанной в примере 5е для их гомологов.

(E)-Изомер подвергают перекристаллизации из смеси метанол:вода в соотношении 2:3, т.пл. 167-169°C.

Спектр ПМР (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1,36-1,74 (2H,м); 2,44-2,67 (2H,м); 3,42 (2H,т); 4,75 (2H,с); 7,76 (2H,м); 6,91 (5H,мс); 7,05 (3H,д); 7,9 (5H,с).

Масс-спектр: m/e 330 (M<sup>+</sup>,100), 265 (39), 207 (73), 183 (89), 107 (57), 91 (90).

(Z)-Изомер перекристаллизовывают из смеси: вода-метанол в соотношении 1:2, продукт имеет т.пл. 164-167°C.

Спектр ПМР (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1,35-1,72 (2H,м); 2,77-2,5 (2H,м); 3,39 (2H,т); 4,74 (2H,с); 6,40 (2H,д); 6,68 (2H,д); 7,12 (5H,с); 7,26 (5H,мс).

Масс-спектр: m/e 330 (M<sup>+</sup>, 100). 285 (19), 207 (70), 183 (97), 115 (76), 91 (81).

е. 5-Хлор-1,2-дифенил-1-(4-оксифенил)-пентен (Z,E).

Используя методику примера 3д, получают в результате смесь, состоящую из (Z)- и (E)-изомеров. Изомерную смесь подвергают перекристаллизации из петroleйного эфира с получением в результате 7,7 г (22%) (Z)-изомера, продукт имеет т.пл. 116-118°C.

Спектр ПМР (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1,56-1,94 (м); 2,74-2,66 (2H,м); 3,35 (2H,т); 4,74 (1H,с); 6,41 (2H,д); 6,49 (2H,д); 7,13 (5H,с); 7,22-2,41 (5H,м).

Пример 7. 4-Бром-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этокси]фенил]-1-бутен (Z).

Смесь, содержащую 38,7 г (Z)-1,2-дифенил-1-[4-(N,N-диметиламино)-этокси]фенил-бутен-4-ола, 52,4 г трифенилфосфина, 66,4 г тетрабромид углерода и 400 мл сухого ацетонитрила встряхивают в течение 2 ч при 22°C,

после чего образовавшийся продукт в виде осадка отделяют фильтрацией.

Выход 21,1 г (47%), т.пл. 114–116°C (перекристаллизация из метанола).

Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (6H, c), 2,63 (2H, т); 2,88–3,09 (2H, м); 3,19–3,40 (2H, м); 3,92 (2H, т); 6,54 (2H, д); 6,79 (2H, д); 7,15 (2H, c); 7,31 (5H, c).

Т.пл. цитрата 165–167°C.

Соединения I проявляют эстрогенную, антиэстрогенную, прогестановую и противоопухолевую активность.

Средство к эстрогенным рецепторам определяют на основе способности молекул конкурировать с  $^3\text{H}$ -меченым и 17-бетаэстрадиолом, в препаратах, цитозола маток крыс. После инкубации лиганды, не связанные с рецептором, и лиганды, связанные с рецептором, подвергают разделению с помощью известного метода с использованием декстрана и активированного угля.

Эстроген-антиэстрогенный (прогестеронный) эффект "в живом организме" был определен следующим образом.

Эстрогенные свойства молекул были определены с помощью подкожного ввода молекул, суспендированных в кукурузном масле, неразвившимся мышам в возрасте 21 день, в течение трех последовательных дней. На четвертый день мышей умерщвляли, и производили взвешивание матки. Эстрадиол (положительный контроль) увеличивал вес матки. Все матки коррелируют с эстрогенным эффектом молекул.

Антиэстрогенные эффекты молекул были определены аналогичным образом на неразвившихся мышах. В этом случае также была исследована способность молекул ингибировать увеличение веса матки, вызванное эстрогеном.

Прогестановые эффекты были изучены аналогичным образом как и эстрогенные. Ацетат медроксипрогестерона, который приводит к увеличению веса матки, был использован для сравнения.

Противоопухолевый эффект был изучен "вне организма" следующим образом.

Рост MCF-7 клеточной линии (аденокарцинома молочной железы людей, известная как зависящая от эстрогена) оценивают в присутствии или в отсутствии эстрадиола, ацетата медроксипрогестерона или молекул, подверженных исследованию. Также были изучены такие комбинации как молекула + эстрадиол и молекула + медроксипрогестерон. Количество живущих клеток спустя 4 ч, 24 ч и 48 ч инкубации определяют методом биоломинесценции (внутриклеточное определение АТФ). Противоопухолевый эффект исследуют в живом организме по отношению к вызванной ДМВА-аденокарциноме молочной железы крысы, способной к трансплантации молочной железы, и аденокарциноме яичников, и способной к трансплантации простатической чешуйчатой клеточной карциномы, в соответствии со следующими методами.

Аденокарцинома молочной железы была вызвана с помощью ДМВА у самок крыс в возрасте 35–40 дней. Обработка молекулами, подвергаемыми исследованию, была начата после того, как удавалось пальпировать опухоли. Размер опухоли и количество опухолей оценивали два раза в неделю. Размеры опухоли в контрольной группе, обработанных только растворителем, сравнивали с опухолями в группах, подвергаемых исследованию.

Активность молекул против других опухолей была исследована путем введения молекул с помощью желудочной трубки животным, которым была осуществлена имплантация способной к трансплантации мышинной саркомы матки или простатической крысиной аденосаркомы.

Ежедневно или два раза в неделю производили ввод препарата. При этом использовали MRFI мыши (самки весом примерно 20 г) и крысы породы Фишер-344 (самцы весом примерно 200 г). Эстрамустинофосат использовали в качестве позитивного контроля. Трансплантированная крысам эдепокарцинома молочной железы была развита путем инокуляции элементов, вызванной ДМВА карциномы, подкожно здоровым взрослым самкам крыс. Опухоль, которая давала существенный рост, использовали для дальнейшей трансплантации. Другие способные к трансплантации опухоли были инокулированы подкожно, в виде промытой клеточной суспензии ( $10^7$  клеток/животные).

Соединения I показали хорошее средство к эстрогенным рецепторам, что

было измерено с помощью метода, использующего декстранактивированный уголь.

Полученные результаты приведены в табл.1.

Эстрогенный эффект соединений I, измеренный исходя из их способности увеличивать вес матки неразвившихся мышей, был всегда значительно меньше эстрогенного эффекта эстрадиола, который был использован для положительного контроля.

Эстрогенный эффект соединений I и 2 может быть обнаружен только при более высоких концентрациях. При дозировке, равной 5 мг/кг живого веса, эффект первого был на 50% меньше, чем эффект эстрадиола при дозировке 0,05 мг/кг живого веса.

Соединения 1-3 (табл.1) обладают антиэстрогенными эффектами, что было измерено по их способности ингибировать увеличение веса матки неразвившихся мышей, вызванной эстрадиолом.

Соединение 1 при дозе, равной 0,5 мг/кг живого веса, и соединения 2 и 3 при дозировке, равной 5 мг/кг живого веса, вызывают соответственно 27, 25, 20%-ное ингибирование эффекта увеличения веса матки у мышей, вызванное эстрадиолом.

Прогестановые эффекты соединения I были определены, как описано ранее. Ацетат медроксипрогестерона, используемый в качестве положительного контроля, вызывал ингибирование веса матки неразвившихся мышей до 40%.

Соединение I, кроме того, обладает антиэстрогенными и эстрогенными свойствами, и как было установлено, также обладает прогестановыми свойствами, и вызывает незначительное ингибирование медроксипрогестерона при наиболее низких изученных доз.

В табл.2 и 3 представлены обобщенные данные эстрогенных (антиэстрогенных и прогестановых эффектов). Процентные данные относятся к увеличению (снижению веса маток мышей).

Противоопухолевые эффекты соединений I были испытаны вне организма по отношению к линии MCF-7 человеческой клеточной аденокарциномы молочной железы, и "в живом организме" против аденокарциномы молочной железы крыс, вызванной ДМБА карциномы яичников

крыс, карциномой простаты крыс и саркомы матки мышей.

В табл.3 приведены данные по противоопухолевым эффектам определенных соединений формулы I. Представленные результаты показывают следующее:

| Эффект | $10_{50}$ -концентрация соединения, при которой обеспечивается 50% ингибирование роста клеток |
|--------|---|
| +++    | $10^{-5} - 5 \times 10^{-6}$ М  |
| ++     | $5 \times 10^{-6} - 10^{-5}$ М  |
| +      | $10^{-5} - 5 \times 10^{-5}$ М  |
| -      | $5 \times 10^{-5}$ М  |

Обобщенные данные эстрогенных/антиэстрогенных и прогестановых эффектов соединений I приведены ниже.

| Опыт                   | Соединение I (табл.1)          |
|------------------------|--------------------------------|
| Без добавок            | Эстрогенный                    |
| С эстрадиолом          | Прогестановый                  |
| 0,05 мг/кг живого веса | Антиэстрогеновое, 27% снижение |

С медроксипрогестероном: Слабое ингибирование, 14% снижение по сравнению с контрольным 0,06 мг/кг живого веса

Соединения, подвергнутые испытаниям, оказались очень эффективными вне организма по отношению к MCF-7 клеткам молочной железы и путем увеличения концентрации гибель клеточной линии была достигнута с помощью какого из соединений.

Противоопухолевые эффекты соединения I "в живом организме" определены при испытаниях против аденокарциномы молочной железы крыс, вызванной ДМБА. Противоопухолевый эффект соединения I обнаружен в диапазоне доз от 1,0 до 30 мг/кг живого веса. При наиболее высокой дозе было установлено, что рост опухоли полностью прекращался (см.табл.4).

Размер относится к произведению (ширина) x (высота) опухоли. Скорость роста определяется разницей между размерами по сравнению с теми размерами, которые были в первый день лечения. Противоопухолевый эффект меньший, чем тот, который проявляет соединение I против рака мо-



лочнои железы, вызванного ДМБА, наблюдались для соединения 2.

Эффект соединения 1 против карциномы яичников у крыс и саркомы матки у мышей был испытан на способах к трансплантации опухолям с использованием методов, описанных выше. Спустя две недели лечения при дозе 100 мг/кг живого веса размер саркомы матки был на 30% меньше, чем соответствующий параметр у контрольных экземпляров, и спустя 10 дней лечения при дозе 5 мг/кг живого веса размер карциномы яичников крыс был на 20% меньше по сравнению с контрольными экземплярами.

Острая токсичность  $LD_{50}$ , у мышей изменяется от 1000 до 3200 мг/кг живого веса для соединений, подвергаемых исследованию. Клиническая дозировка для взрослого человека при оральном виде изменяется в диапазоне от 10 до 200 мг в день.

Проведено сравнение биологической активности соединения 1 (торемифена) с диэтилстильбэстеролом и гексестролом.

Методы роста MCF-7 клеточной линии и эстроген-антиэстрогенного (прогестеронного) эффекта, основанного на взвешивании матки, описаны выше.

Были получены следующие результаты.

Разница между соединением 1 и гексестролом так же как и между соединением 1 и диэтилстильбэстеролом изучена утеротрофическим анализом на мышах и эстрогенной рецепторной положительной клеточной линии грудной железы человека.

Утеротрофический анализ, описывающий эстрогенные свойства молекул и клеточных культур, показывает активность молекул, ингибирующих рост раковой опухоли.

В утеротрофическом анализе гексестрол и диэтилстильбэстерол были введены подкожно мышам в дозах 5 и 50  $\mu$ г/кг. Торемифен был введен в количестве 50, 500 и 5000  $\mu$ г/кг. Размер матки (вес, в мг) делится на вес животного (выраженного в г) в каждой группе, данные представлены в табл. 5.

В клеточных культурах используют эстрогенную рецепторную положительную раковую клеточную линию грудной железы человека, MCF-7 клетку культивировали в присутствии гексестрола, диэтил-

стильбэстрола и торемифена. Концентрации каждого соединения были 10-10, 10-9, 10-8, 10-7, 10-6 и 10-5 моль/л. Число живых клеток записывали при каждой концентрации и вычисляли в процентах контроля (без добавления гормонов).

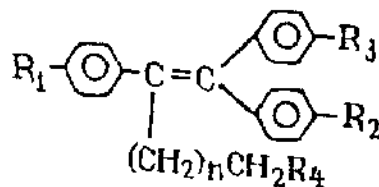
Из данных табл. 5 видно, что максимальный эстрогенный эффект торемифена даже при высоких дозах слабее, чем у гексестрола и диэтилстильбэстрола; торемифен способен антагонизировать эстрогенный эффект гексестрола и диэтилстильбэстрола.

Все три соединения могут ингибировать рост MCF-7 опухоли клеток *in vitro* по способу в зависимости от концентрации: торемифен более действенный ингибитор роста клеточной опухоли, чем гексестрол и диэтилстильбэстерол. Так концентрация торемифена, которая увеличивает число выживших клеток в половину при сравнении с контролем, в 10 раз ниже чем концентрация гексестрола и диэтилстильбэстрола.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет синтезировать новые соединения I, обладающие высокой эстрогенной, антиэстрогенной, прогестановой и противоопухолевой активностью.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения алкеновых производных общей формулы

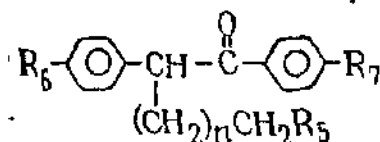


где  $R_1$  и  $R_2$  - водород или гидроксил;  
 $R_3$  - водород, гидроксил, метоксил или 2-(N,N-диметиламино)этоксил;

$R_4$  - хлор или бром,

$n = 1$  или 2,

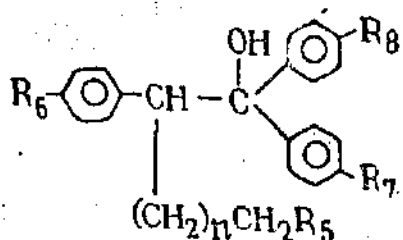
или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



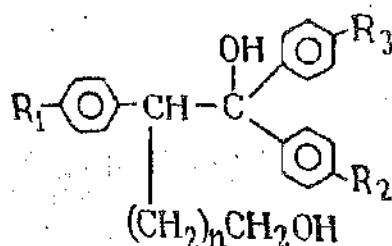
где  $R_5$  - тетрагидропиран-2-илокси- или бензилокси;  
 $R_6$  - водород или тетрагидропиран-2-илокси;  
 $R_7$  - водород, метоксил или тетрагидропиран-2-илокси;  
 $n$  - имеет указанные значения,  
 подвергаются взаимодействию с соединением общей формулы



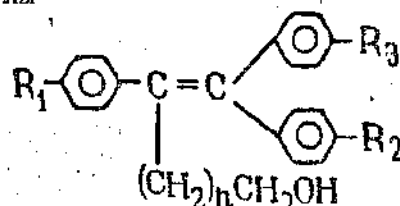
где  $R_8$  - водород, метоксил, 2-(N,N-диметиламино)этоксил или тетрагидропиран-2-илокси, образующееся соединение общей формулы



где  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  - тетрагидропиран-2-илокси или бензилокси;  
 $n$  имеет указанные значения,  
 подвергаются кислотному гидролизу, образующееся соединение общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения,  
 подвергаются дегидратации с последующим замещением в соединении общей формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения,  
 гидроксильной группы на хлор или бром и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.  
 Приоритет по признакам  
 27.05.82 при  $R_1$  и  $R_2$  - водород;  
 $R_3$  - 2-(N,N-диметиламино)этоксил;  $R_4$  - хлор или бром;  $n = 1$ .  
 25.06.82 при  $R_1$  и  $R_2$  - гидроксил;  
 $R_3$  - водород, гидроксил или метоксил;  
 $n = 2$ .

Т а б л и ц а 1

| Соединения | Исследуемое соединение   | Сродство |
|------------|--|----------|
| 1          | 4-Хлор-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этоксил]фенил]-1-бутен (Z)-изомер                         | +++      |
| 2          | 4-Бром-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этоксил]фенил]-1-бутен, (Z)-изомер                        | +++      |
| 3          | 4-Хлор-1,2-дифенил-1-(4-оксифенил)-1-бутен, (Z)-изомер   | ++       |
| 4          | 4-Хлор-1,2-дифенил-1-[4-[2-(N,N-диметиламино)этоксил]фенил]-1-бутен, (E)-изомер                        | +        |
|            | Концентрация соединения, при котором имело место 50% замещение (ингибирование) $^3\text{H}$ эстрадиола |          |
|            | $10^{-6}\text{M}$ (ингибирование) - $10^{-7}\text{M}$ (слабое сродство)                                | +++      |
|            | $10^{-5}$ (ингибирование) - $10^{-6}\text{M}$ (слабое сродство)  | ++       |
|            | $10^{-4}\text{M}$ (ингибирование) - $10^{-5}\text{M}$ (слабое сродство)                                | +        |
|            | $10^{-4}\text{M}$ нет заметного ингибирования  | ±        |

Обобщенные данные по эстрогенной/антиэстрогенной и прогестановым эффектом соединений I

| Опыт   | Соединение (табл.1)           |                               |                                     |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
|  | 3                             | 2                             | 4                                   |
| Без добавок                                    | Эстрогенное, 2% увеличение    | Эстрогенное, 50% увеличение   | Эстрогенное, 20% увеличение         |
| С эстрадиолом 0,05 мг/кг живого веса           | Антиэстрогенное, 25% снижение | Антиэстрогенное, 25% снижение | Антиэстрогенное, снижение менее 10% |
| С медроксипрогестероном 0,06 мг/кг живого веса |                               |                               | Нет эффекта                         |

Т а б л и ц а 3

Противоопухолевый эффект соединений I против MCF-7 клеточной линии

| Соединение (табл.1) | Противоопухолевый эффект |
|---------------------|--------------------------|
| 1                   | +++                      |
| 2                   | +++                      |
| 4                   | +++                      |
| 3                   | ++                       |

Т а б л и ц а 4

Размер и рост опухолей, вызванных ДМБА, во время обработки соединением I, по сравнению с контрольной группой

| День обработки | Контрольный размер опухоли, мм <sup>2</sup> | Рост   | Соединение I (30 мг/кг), размер опухоли, мм <sup>2</sup> | Рост    |
|----------------|---|--------|--|---------|
| 1              | 3,914                                       | 0      | 1,5188   | 0       |
| 3              | 4,716                                       | 0,803  | 1,6739   | 0,1551  |
| 4              | 8,509                                       | 4,596  | 1,3070   | -0,2118 |
| 9              | 11,622                                      | 7,708  | 1,0474   | -0,4714 |
| 14             | 16,176                                      | 12,622 | 0,1179   | -0,5392 |
| 17             | 17,473                                      | 12,826 | 0,820  | -0,5762 |
| 21             | 22,695                                      | 18,049 | 0,0721   | -0,5851 |
| 25             | 29,542                                      | 24,896 | 0,0891   | -0,5682 |
| 28             | 35,115                                      | 30,469 | 0,09316  | -0,5640 |
| 35             | 32,803                                      | 28,156 | 0,1193   | -0,5379 |

Т а б л и ц а 5

Эффект гексэстрола, диэтилстильбэстрола и торемифена в объеме недоразвитой (18 дней) мышинной матки. Число животных в каждой группе = 5

| Группа                      | Доза, $\mu$ г/кг день | Вес матки (мг)<br>Вес животного (г) |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Контроль                    | Нет гормонов          | 7,1 $\pm$ 0,4                       |
| Гексэстрол                  | 5                     | 17,9 $\pm$ 3,2                      |
| Гексэстрол                  | 50                    | 28,1 $\pm$ 1,8                      |
| Диэтилстиль-<br>бэстрол     | 5                     | 27,9 $\pm$ 3,0                      |
| Диэтилстиль-<br>бэстрол     | 50                    | 32,6 $\pm$ 3,1                      |
| Торемифен                   | 50                    | 10,5 $\pm$ 1,3                      |
| Торемифен                   | 500                   | 21,6 $\pm$ 1,5                      |
| Торемифен                   | 5000                  | 24,1 $\pm$ 2,7                      |
| Гексэстрол +<br>торемифен   | 50+500                | 21,4 $\pm$ 2,4                      |
| Гексэстрол +<br>+ торемифен | 50+500                | 21,1 $\pm$ 0,7                      |

Составитель И. Бочарова

Редактор Н. Киштулинец

Техред Л. Сердюкова

Корректор Л. Патай

Заказ 7418

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 104