



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 49/45

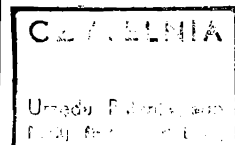
Zgłoszono: 18.09.72 (P. 157806)

Pierwszeństwo: 20.09.71 Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl². C07C 49/45

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych aryliidenocykloanonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aryliidenocykloanonów o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę o wzorze —CHR—, —CHR—CHR— lub —CHR—CHR—CHR—, w którym R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy lub propylowy, Ar oznacza rodnik fenylowy, furylowy, tienylowy, styrylowy, naftylowy lub ich jedno albo dwu podstawione grupami takimi jak niższe alkoksylowe, niższe alkilowe, metylenodwuoksy, aminowe, niższe dwualkiloamino-
we, grupa nitrowa lub chlorowca, R₂ oznacza atom wodoru, grupę cykloheksylową, fenyłową, niższą alkilową podstawioną grupą fenyłową, a R₂ oznacza atom wodoru, przy czym R₁ i R₂ razem mogą oznaczać grupę o wzorze = CHAr, określoną powyżej lub R₁ i R₂ razem mogą oznaczać część pierścienia cykloanonu, do którego są przyłączone tworząc wzór 2 lub ich niższe alkilowe lub alko-
ksylowe pochodne.

Sposób wytwarzania nowych aryliidenocykloanonów o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że cykliczny keton poddaje się kondensacji z aldehydem arylowym w rozpuszczalniku i w środowisku alkalicznym.

W sposobie według wynalazku ewentualnie do odpowiedniego rozpuszczalnika dodaje się cykliczny keton, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się aldehyd aryłowy. Aryliidenocykloanon wytwarza się szybko w temperaturze pokojowej

2

lub w niższej temperaturze albo ogrzewając mieszaninę reakcyjną, co może być konieczne przy kondensacji substancji reagujących.

W celu otrzymania aryliidenocykloanonów stosuje się aldehyd aryłowy i cykliczny keton w stosunku molowym 2:1, przy czym cykliczny keton musi być podstawiony atomami węgla przyłączonymi do karbonyłowej grupy funkcyjnej. Ewentualnie jedno-aryliidenocykloanon wytwarza się w reakcji aldehydu aryłowego z cyklicznym ketonem, stosowanym w stosunku molowym 1:1 lub z małym nadmiarem aldehydu aryłowego.

W sposobie według wynalazku stosuje się cykliczny keton podstawiony podstawnikiem, który jest obecny w produkcie końcowym, a który to podstawnik znajduje się przy jednym z atomów węgla przyłączonych do karbonyłowej grupy funkcyjnej ketonu.

W celu otrzymania monoaryliidenocykloanonu nie podstawionego przy jednym z atomów węgla karbonyłowej grupy funkcyjnej wytwarza się mieszaninę monoaryliidenocykloanonu i dwuaryliidenocykloanonu i modyfikuje cyklicznym ketonem tak, że podstawnik aryliidenowy przyłącza się tylko do jednego atomu węgla przy karbonyłowej grupie funkcyjnej.

Zgodnie z powyższym na przykład cykliczny keton poddaje się reakcji z morfoliną do wytworzenia N(1-cykloalkenylu) morfoliny, a następnie podstawioną morfoliną kondensuje się z aldehydem

arylowym, po czym rozszczepia otrzymany produkt w środowisku kwaśnym, otrzymując żądany mono-arylidenocykloanon niepodstawiony przy jednym z atomów węgla, przyłączonych do karbonylowej grupy funkcyjnej.

Reagent alkaliczny, stosowany w reakcji kondensacji stanowi taki związek, który zapewnia alkaliczność środowiska reakcyjnego. Jako odpowiedni znany i ekonomiczny reagent stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek sodu lub potasu.

Związek otrzymany sposobem według wynalazku stosuje się do hamowania czynności androgennych wykazanych przez rozwój drugorzędowomęskich cech płciowych. Androgeny te mogą i stymulują rozwój niepożądanych właściwości, takich jak trądzik i przerost prostaty. Środek, który może zahamować niepożądane działanie androgenów jest bardzo atrakcyjny. Środek ten stosuje się w dawkach profilaktycznych i leczniczych. Ogólnie związek wytworzony sposobem według wynalazku i wykazujący wyżej wymienione właściwości stosuje się w ilości 0,1–50 miligramów na 1 kilogram wagi ciała pacjenta dziennie. Korzystnie stosuje się go w ilości 0,1–30 miligramów na 1 kg wagi ciała pacjenta na dzień, zwłaszcza 1–5 miligramów na 1 kg wagi ciała dziennie.

Arylidenocykloany, wytwarzane sposobem według wynalazku, są bardzo atrakcyjnymi związkami nie tylko ze względu na to, że hamują niepożądane działanie hormonów płci męskiej lecz także ze względu na to, że wykazują niskie właściwości toksyczne. Arylidenocykloany można stosować w bardzo dużych dawkach bez widocznego szkodliwego wpływu na organizm.

Arylidenocykloany podaje się w każdej odpowiedniej postaci i znanymi sposobami. Jako leki podskórne, dotrzewnowo, domięśniowo, doustnie, domiejscowo.

Arylidenocykloany, jako leki można podawać same lub w połączeniu z obojętnym rozcieńczalnikiem, takim jak olej kukurydziany lub mieszanina sól — etanol.

Doustnie podaje się je w zazwyczaj stosowanej postaci, takiej jak pastylka romboidealnego kształtu, guma do żucia, kapsułki, tabletki lub kandyzowany lek.

Wytwarzanie odpowiedniego środka zależy od sposobu podawania leku. Środki te wytwarza w postaci cieczy do rozpylania, płynów kosmetycznych, kremów, maści do smarowania i nacierania oraz innych odpowiednich postaci.

Anty — androgeny można stosować w połączeniu z innymi nie wpływającymi ujemnie na ich działanie środkami, na przykład antybiotykami.

Przykładem odpowiednich związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są:

- 2,4-dwubenzyldenocyklobutanon,
- 2,5-dwubenzyldenocyklopentanon,
- 2,6-dwubenzyldenocykloheksanon,
- 2,7-dwubenzyldenocykloheptanon,
- 2,4-dwu-(2-chlorobenzyldeno)-cyklobutanon,
- 2,5-dwu-(3-fluorobenzyldeno)-cyklopentanon,
- 2,6-dwu-(4-bromobenzyldeno)-cykloheksanon,
- 2,6-dwu-(3-jodobenzyldeno)-cykloheksanon,

- 2,5-dwu-(4-metoksybenzyldeno)-cyklopentanon,
- 2,5-dwu-(3-etoksybenzyldeno)-3-metylocyklopentanon,

2,6-dwu-(4-izobutylobenzyldeno)-4-metylocykloheksanon,

2,5-dwu-(3,4-dwumetoksybenzyldeno)-cyklopentanon,

2,6-dwubenzyldeno-3-metylocykloheksanon,

2,6-dwu-(3-metoksy-4-hydroksybenzyldeno)cykloheksanon,

2,4-dwu(4-tolilideno)cyklobutanon,

2,6-dwu(3-izopropyliden)benzyldeno)cykloheksanon,

2,5-dwu(3-nitrobenzyldeno)cyklopentanon,

2,6-dwu(4-aminobenzyldeno)cykloheksanon,

2,5-dwu(4-etyloaminobenzyldeno)cyklopentanon,

2,4-dwu(3-dwumetyloaminobenzyldeno)cyklobutanon,

2,6-dwu(2-furfuryldeno)-3-metylocykloheksanon,

2,5-dwu(4-chloro-2-furfuryldeno)-cyklopentanon,

2,6-dwu(2-tienylideno)-cykloheksanon,

2,5-dwu(4-metylo-2-tienylideno)-cyklopentanon,

2,6-dwucynamylidenocykloheksanon,

2,5-dwu(α -naftylometyleno)cyklopentanon,

2,7-dwu(β -naftylometyleno)cykloheptanon,

2-benzyldenocyklopentanon,

2-benzyldeno-3-metylocyklopentanon,

2-benzyldenoindanon-1,

2-(α -naftylometyleno)-indanon-1,

2-cykloheksylo-5-benzyldenocyklopentanon,

2-cykloheksylo-6-benzyldeno-3-metylocykloheksanon,

2-cykloheksylo-6-(3-tienylideno)-cykloheksanon,

2-cykloheksylo-4-(2-tienylideno)-cyklobutanon,

2-fenilo-6-(4-metoksybenzyldeno)-4-metylocykloheksanon.

Wyżej wymienione związki stanowią tylko przykłady związków wytworzonych sposobem według wynalazku i nie ograniczają zakresu wynalazku.

Szczególnie korzystne właściwości, jako leki, wykazują arylidenocykloany o wzorze 3, w którym Y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}_2-\text{CHR}-\text{CH}_2$, R oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a A oznacza grupę fenylową, furylową, tienylową, styrylową, naftylową lub jedno albo dwu podstawione tych grup, podstawnikami takimi jak niższyalkoksyłowy, niższy alkilowy, metylenodwuoksy, aminowy, niższy alkilaminowy, dwu-niższy alkilaminowy, grupa nitro- lub atomem chloru.

Określenie „niższa” stosowane w opisie w odniesieniu do grupy alkoksyłowej oznacza grupę alkoksyłową o 1–4 atomach C, np. grupę metoksy, etoksy, propoksy, izopropoksy, n-butoksy, izobutoksy, i III-rzęd. butoksy. Określenie „niższy” stosowane w opisie w odniesieniu do rodnika alkilowego oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach C, taki jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, izobutyłowy i III-rzęd. butylowy.

Niżej podane przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. W celu wytworzenia 2,7-dwubenzyldenocykloheptanonu około 22,4 g (0,2 mole) cykloheptanonu i 42,4 g (0,4 mole) benzaldehydu, rozpuszcza się w mieszaninie zawierającej 300 ml

metanolu i 100 ml wody. Do otrzymanego roztworu dodaje się kroplami 120 mililitrów 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu, przy czym roztwór zabarwia się na kolor lekko żółty. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin, przy czym w ciągu ostatniej godziny ogrzewa się ją pod chłodnicą zwrotną i pozostawia w tym stanie w ciągu nocy.

Wytwarza się osad, mieszaninę reakcyjną sączy się, a przesącz krystalizuje się z rozcieńczonego kwasu octowego, otrzymując 7,3 g 2,7-dwubenzylidenocykloheptanonu o temperaturze topnienia 105–107°C w postaci igiełek o barwie żółtej.

Przykład II. W celu wytworzenia 2,6-dwubenzylideno-4-metylocykloheksanonu około 22,4 g (0,2 mola) 4-metylocykloheksanonu i 53,0 (0,5 mola) benzaldehydu rozpuszcza się w 350 ml metanolu. Otrzymany roztwór miesza się i dodaje kroplami 100 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Po około 45 minutach wytwarza się osad o barwie żółtej, a mieszanie kontynuuje się w ciągu 6 godzin. Mieszaninę sączy się, a otrzymaną masę koloru żółtego rekrytalizuje się z mieszaniny metanol–woda, wytwarzając 45 g 2,6-dwubenzylideno-4-metylocykloheksanonu o temperaturze topnienia 96,5–98,5°C w postaci igieł o barwie kanarkowej.

Przykład III. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(4-tolilideno)cyklopentanonu około 21,0 g (0,25 mola) cyklopentanonu i 61,5 g (0,51 mola) aldehydu p-tolilowego rozpuszcza się w mieszaninie zawierającej 300 ml metanolu i 100 ml wody. Otrzymany roztwór chłodzi się do temperatury około 5°C, mieszając i wkraplając 90 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu w ciągu 5 minut. W czasie 10 minut wytwarza się osad o barwie ciemnozielonej. Mieszaninę reakcyjną miesza się dodatkowo w ciągu 6 godzin, ogrzewa do temperatury pokojowej. Po czym mieszaninę sączy się i substancję stałą rekrytalizuje z lodowatego kwasu octowego, zawierającego dwumetyloformamid, otrzymując około 63 g 2,5-dwu-(4-tolilideno)cyklopentanonu o temperaturze 236–238,5°C w postaci igieł o barwie kanarkowej.

Przykład IV. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(4-metoksylbenzylideno)cyklopentanonu około 21,0 g (0,25 mola) cyklopentanonu i 70,7 g (0,52 mola) aldehydu p-azyłowego rozpuszcza się w 300 ml metanolu. Otrzymany roztwór chłodzi się do temperatury 5°C, mieszając i dodając w ciągu ponad 3 minut 100 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Szybko wytrąca się osad, przy czym miesza się mieszaninę reakcyjną bez chłodzenia, ogrzewając do temperatury pokojowej. Po czym mieszaninę sączy się, a substancję stałą rekrytalizuje się z mieszaniny kwas octowy lodowaty-dwumetyloformamid, otrzymując 75,5 g 2,5-dwu-(4-metoksylbenzylideno)cyklopentanonu o temperaturze topnienia 208–210,5°C w postaci płatków koloru kanarkowego.

Przykład V. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(3,4-dwumetoksylbenzylideno)cyklopentanonu około 21,0 g (0,25 mola) cyklopentanonu i 86,3 g (0,52 mola) 3,4-dwumetoksylbenzoaldehydu rozpuszcza się w 300 ml metanolu. Otrzymany roztwór chłodzi

się do temperatury około 5°C mieszając i dodaje 90 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Po 10 minutach wytwarza się osad koloru ciemnozielonego. Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się i substancję stałą rekrytalizuje się z mieszaniny kwas octowy lodowaty-dwumetyloformamid, otrzymując 88,7 g 2,5-dwu-(3,4-dwumetoksylbenzylideno)cyklopentanonu o temperaturze topnienia 191–193°C w postaci proszku barwy kanarkowej.

Przykład VI. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(4-dwumetyloaminobenzylideno)cyklopentanonu około 16,8 g (0,2 mola) cyklopentanonu i 67,0 g (0,45 mola) p-dwumetyloaminobenzaldehydu rozpuszcza się w 450 ml metanolu. Otrzymany roztwór miesza się i dodaje w ciągu ponad 15 minut w temperaturze pokojowej 100 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Po czym wytrąca się osad koloru pomarańczowego.

Mieszanie kontynuuje się w ciągu 5 godzin, następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się do odstania w ciągu nocy. Mieszaninę sączy się, a substancję stałą rekrytalizuje się z dwumetyloformamidu, otrzymując około 58,5 g 2,5-dwu-(4-dwumetyloaminobenzylideno)cyklopentanonu o temperaturze topnienia 269–273°C (z rozkładem) w postaci krystalicznego materiału koloru ciemnopomarańczowego.

Przykład VII. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(4-nitrobenzylideno)cyklopentanonu do około 6,7 g (0,082 mola) cyklopentanonu rozpuszcza się w mieszaninie zawierającej 75 ml metanolu oraz 15 ml 2N wodorotlenku sodu i otrzymaną mieszaninę chłodzi się na łaźni lodowej. Po czym do roztworu dodaje się wkraplając 25 g (0,165 mola) p-nitrobenzaldehydu rozpuszczonego w 125 ml mieszaniny czterowodorofuranu i metanolu, po czym miesza się mieszaninę reakcyjną.

Mieszaninę zabarwioną na kolor ciemnoczerwony po zakończeniu wkraplania, miesza się jeszcze w ciągu około 8 godzin. Po czym pozostawia w ciągu nocy do odstania, z wytrąconą substancją stałą sączy się, rekrytalizuje z mieszaniny kwas octowy lodowaty-dwumetyloformamid, otrzymując około 21 g 2,5-dwu-(4-nitrobenzylideno)cyklopentanonu o temperaturze topnienia 249–254°C (z rozkładem) w postaci kryształów koloru złotego.

Przykład VIII. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(2-tienylideno)cyklopentanonu około 8,4 g (0,1 mola) cyklopentanonu i 22,4 g (0,2 mola) tiofeno-2-aldehydu rozpuszcza się w 100 ml metanolu.

Do mieszaniny dodaje się około 50 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu, przy czym wytwarza się sad. Po czym mieszaninę miesza się dodatkowo w ciągu 4 godzin, następnie substancję stałą sączy się i rekrytalizuje z kwasu octowego, otrzymując około 9,0 g 2,5-dwu-(2-tienylideno)cyklopentanonu o temperaturze 225–228° w postaci igieł o barwie złoto-brązowej.

Przykład IX. W celu wytworzenia 2,6-dwu-(2-tienylideno)cykloheksanonu około 29,4 g (0,3 mola) cykloheksanonu i 67,2 g (0,6 mola) tiofeno-2-aldehydu rozpuszcza się w 200 ml metanolu. Do roztworu mieszając wkrapla się około 100 ml

5% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Po zakończeniu wkraplania wodorotlenku potasu wytwarza się osad koloru żółtego. Mieszanie kontynuuje się w ciągu około 6 godzin, po tym czasie substancję stałą wydziela się przez sączenie i rekrystalizuje ją z mieszaniny etanol-kwas octowy lodowaty, otrzymując 61,4 g 2,6-dwu-(2-tienylideno)cykloheksanonu o temperaturze topnienia 152—155°C, w postaci igieł o barwie żółto-brązowej.

Przykład X. W celu wytworzenia 2,5-dwu-(4-chlorobenzylideno)cyklopentanonu około 21 g (0,25 mola) cyklopentanonu i 74,4 g (0,53 mola) p-chlorobenzaldehydu rozpuszcza się w 300 ml metanolu. Do roztworu dodaje się w ciągu ponad 5 minut około 90 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Po czym wytwarza się osad koloru żółtego i mieszaninę pozostawia się do odstania w ciągu nocy. Wytrącony osad oddziela się przez sączenie. Substancję stałą rekrystalizuje się z mieszaniny kwas octowy lodowaty — dwumetyloformamid, otrzymując 81,5 g 2,5-dwu-(4-chlorobenzylideno)cyklopentanonu o temperaturze topnienia 218—220°C w postaci płatków o barwie żółtej.

Przykład XI. W celu wytworzenia 2,6-dwu-benzylideno-3-metylocykloheksanonu około 22,4 g (0,2 mola) 3-metylocykloheksanonu i 53, g (0,5 mola) benzaldehydu rozpuszcza się w 350 ml metanolu. Do roztworu mieszając, dodaje się kroplami około 110 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Mieszaninę pozostawia się do ostania w ciągu nocy, przy czym wytwarza się osad. Osad wydziela się przez sączenie i rekrystalizuje z mieszaniny etanol—woda, otrzymując 43,0 g 2,6-dwu-benzylideno-3-metylocykloheksanonu o temperaturze topnienia 110—113°C.

Przykład XII. W celu wytworzenia 2-benzylidenocyklopentanonu około 84 g (1 mol) cyklopentanonu i 104,4 g (1,2 mola) morfoliny rozpuszcza się w 175 ml benzenu. Mieszaninę destyluje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin i usuwa za pomocą odwadniacza wodę wytwarzaną podczas reakcji. Z mieszaniny reakcyjnej usuwa się benzen i morfolinę pod ciśnieniem na łaźni wodnej, a pozostałość destyluje się do wytworzenia 110 g N-(1-cyklopentenylo)-morfoliny o temperaturze wrzenia 116—118°C pod ciśnieniem 22 mm słupa rtęci.

Do 100 ml benzenu dodaje się 31,8 g (0,3 mola) benzaldehydu i 61,2 g (0,4 mola) N-(1-cyklopentenylo)morfoliny. Otrzymany roztwór koloru żółtego destyluje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, zbierając za pomocą odwadniacza wodę, wytwarzaną podczas reakcji. Podczas destylacji zbiera się około 5 ml wody.

Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje, mieszając roztwór zawierający 60 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i 60 ml wody. Po czym do mieszaniny dodaje się 50 ml benzenu i kontynuuje mieszanie w ciągu 1 godz. Warstwę wodną oddziela się od benzenu i destyluje dodatkową ilością benzenu, który był połączony z mieszaniną reakcyjną benzenu.

Benzen usuwa się pod ciśnieniem, otrzymując gęstą pozostałość koloru ciemnobrązowego, która po odstaniu krystalizuje. Następnie pozostałość de-

styluje się wytwarzając 33,5 g 2-benzylidenocyklopentanonu o temperaturze wrzenia 136—140°C pod ciśnieniem 0,65—0,7 mm słupa rtęci. Substancja ta po krystalizacji chłodzeniu daje ciało stałe o barwie jasnożółtej i temperaturze topnienia 67—70°C.

Przykład XIII. W celu wytworzenia 2-benzylidenocykloheksanonu około 50,1 g (0,3 mola) N-(1-cykloheksenylo)-morfoliny (wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie XII) i około 42,4 g (0,4 mola) benzaldehydu rozpuszcza się w 150 ml benzenu. Otrzymany roztwór destyluje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, zbierając wytwarzaną w czasie reakcji wodę za pomocą odwadniacza.

Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i odaje mieszaninę zawierającą 70 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i 70 ml wody mieszając i kontynuując mieszanie w ciągu 1 godziny.

Warstwę wodną oddziela się od warstwy benzenowej i ekstrahuje benzenem wydzielonym z mieszaniny reakcyjnej. Benzen wydziela się, a pozostałość destyluje się do wytworzenia oleju o barwie słomej, który podczas stania krystalizuje. Po rekrystalizacji z heksenu otrzymuje się około 15 g 2-benzylidenocykloheksanonu o temperaturze topnienia 110—114°C.

Przykład XIV. W celu wytworzenia 2-(4-chlorobenzylideno)cyklopentanonu około 15,3 g (0,1 mola) N-(1-cyklopentenylo)morfoliny (wytworzonej sposobem opisanym w przykładzie XII) i około 15,0 g (0,1 mola) p-chlorobenzaldehydu rozpuszcza się w 150 ml benzenu. Otrzymany roztwór destyluje się pod chłodnicą zwrotną w ciągu osiemnastu godzin usuwając wodę wytworzoną podczas reakcji za pomocą odwadniacza. Po czym mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje mieszaninę zawierającą 25 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i 25 ml wody a następnie 50 ml benzenu. Warstwę benzenową oddziela się od warstwy wodnej, a benzen odparowuje się od pozostałości o barwie ciemnej z której podczas stania wydziela się substancja stała. Po rekrystalizacji z heksenu otrzymuje się 7,5 g 2-(4-chlorobenzylideno)cyklopentanonu w postaci kryształków o barwie złotobrązowej i o temperaturze topnienia 68—73°C.

Przykład XV. W celu wytworzenia 2-cykloheksylo-6-benzylidenocykloheksanonu około 18,0 g (0,1 mola) 2-cykloheksylocykloheksanonu i 13,7 g (0,13 mola) benzaldehydu rozpuszcza się w 75 ml metanolu. Mieszaninę miesza się i wkrapla 50 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Roztwór zabarwia się na kolor bladożółty. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną destyluje się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 5 godzin. Następnie pozostawia się mieszaninę do odstania w ciągu 3 dni, przy czym wytwarza się osad, który odsącza się z mieszaniny. Zebrany osad rekrystalizuje się z metanolu, zawierającego małą ilość etanolu i wody, otrzymując 19,2 g 2-cykloheksylo-6-benzylidenocykloheksanonu w postaci kryształków o barwie białej i o temperaturze topnienia 95—97°C.

Przykład XVI. W celu wytworzenia 2-benzylideno-1-indanonu około 13,2 g (0,1 mola) indanonu i 12,7 g (0,12 mola) benzaldehydu rozpuszcza się w 300 ml metanolu. Mieszaninę miesza się, wkraplając w ciągu ponad 20 minut 90 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu. Następnie w ciągu pół godziny po dodaniu wodorotlenku potasu wytwarza się osad koloru białego. Po zakończeniu dodawania wodorotlenku potasu mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3,5 godzin, po czym zbiera się przez sączenie substancję stałą o barwie białej. Po krystalizacji otrzymanej substancji mieszaniny etanol-woda otrzymuje się 19,5 g 2-benzylideno-1-indanonu w postaci kryształów o barwie białej i o temperaturze topnienia 108,5–110,5°C.

Przykład XVII. W celu wytworzenia 2-benzylideno-6-metoksytetralonu-1 około 10,5 g (0,06 mola) 6-metoksy tetralonu-1 w 100 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku potasu miesza się w temperaturze pokojowej, przy czym dodaje się kroplami 15,9 g (0,15 mola) benzaldehydu w 300 ml metanolu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 4 godzin, przy czym nie wytwarza się osad.

Następnie mieszaninę chłodzi się w ciągu nocy, przy czym wytwarza się osad. Osad zbiera się i krystalizuje z mieszaniny etanol-woda, otrzymując około 3,2 g 2-benzylideno-6-metoksytetralonu-1 o temperaturze topnienia 96–98°C.

Ponadto sposobem wg wynalazku wytwarza się:

2,4-dwubenzylidenocyklobutanon o temperaturze topnienia 175–178°C,
2,5-dwubenzylidenocyklopentanon o temperaturze topnienia 186–189°C,
2,6-dwubenzylidenocykloheksanon o temperaturze topnienia 115–117°C,
2,5-dwu(3-metoksy-4-hydroksybenzylideno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 184–187°C,
2,6-dwu(3-metoksy-4-hydroksybenzylideno)cykloheksanon o temperaturze topnienia 178–180°C,
2,5-dwu(3-chlorobenzylideno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 162–166°C,
2,5-dwu(4-fluorobenzylideno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 237–241°C,
2,5-dwu(3,4-metylenodwuoksybenzylideno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 244–246°C,

2,5-dwucynamylidenocyklopentanon o temperaturze topnienia 225–227°C,

2,5-dwu(β -metylocynamylideno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 185–187°C,

2,5-dwu(α -naftylometyleno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 184,5–185,5°C,

2,5-dwu(2-furfurylideno)cyklopentanon o temperaturze topnienia 163–166°C,

2,4-dwu(2-tienylideno)cyklobutanon o temperaturze topnienia 182–184°C,

2-benzylideno-6-(4-izopropylfenylo)cykloheksanon o temperaturze topnienia 70°C,

2-(2-tienylideno)-6-cykloheksylocykloheksanon o temperaturze topnienia 68–69°C.

Właściwości anty-androgenne aryliideno cykloanonów zademonstrowano za pomocą próby anty-androgennej prowadzonej niżej podanym sposobem na niedojrzałych szczurach płci męskiej. Szczury te liczące 21 dni, kastrowano i dzielono na co najmniej dwie grupy z których każda zawierała sześć szczurów, i u których pobudzono działanie testosteronu. Począwszy od dnia kastracji grupa stymulowana testosteronem otrzymywała 0,2 mg testosteronu na dzień w ciągu następnych 12 dni. Grupę szczurów poddanych badaniu (jedną grupę dla każdego związku i dawki badanej) szczepiono 0,2 mg testosteronu jak również określoną ilością badanego związku w ciągu dwunastu dni. Trzynastego dnia wszystkie szczury już liczące 33 dni uśmiercano i poddawano badaniu pośmiertnemu, a następnie usuwano i ważono gruczoły wydzielania wewnętrznego otrzymując:

a pęcherzyki nasienne

b prostata brzuszna

c zwieracz odbytu

d napletkowy gruczoł wydzielania

Organy ważono każdej grupy poddanej badaniom, porównywano z grupą stymulowaną testosteronem, obliczano ubytek i wyrażano jako procentowy ubytek działania.

Efekt działania aryliideno cykloanonów na testosteron wykazano za pomocą wagi gruczołów wydzielania wewnętrznego wpływających na wzrost szczurów w stosunku do szczurów poddanych działaniu testosteronu, którym to szczurom nie podano żadnych aryliideno cykloanonów.

Otrzymane wyniki przedstawiono w tablicy I.

Tablica I

Aktywność antyandrogenna związku o wzorze			Dawka mg/dzień	Ubytek procentowy c			
R ₁ , R ₂	Ar	Y		SV	VP	LA	PP
1	2	3	4	5	6	7	8
S	fenyl	—CH ₂ —	1.0	57	48	34	17
S	fenyl	—CH ₂ —	2.0 ^b	50	30	29	21
S	fenyl	—CH ₂ —	3.0	51	36	30	28
S	fenyl	—CH ₂ —CH ₂ —	2.0	0	0	27	34
S	fenyl	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	1.0	42	26	28	15
S	fenyl	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	2.0 ^b	33	15	11	36
S	fenyl	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	2.0	14	13	19	35
S	fenyl	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	0.01	24	7	27	28
S	fenyl	CH ₃					
S	fenyl	—CH ₂ —CH(CH ₃)—CH ₂ —	0.03	34	27	35	39

1	2	3	4	5	6	7	8
S	fenyl	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	0.1	46	42	34	37
S	fenyl	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	2.0	48	47	19	33
S	4-tolil	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2.0	9	11	19	4
S	4-tolil	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	64	39	37	39
S	4-amyzylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2.0	16	7	27	22
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.01	29	31	22	20
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.03	23	22	25	26
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.1	43	38	16	17
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.3	49	46	31	32
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	42	50	32	29
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	58	64	38	32
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.01	9	14	26	24
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.03	5	13	22	22
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.1	7	16	17	31
S	3,4-dwumeto- ksyfenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	36	43	19	18
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.03	21	26	27	0
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.1	43	39	29	23
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.3	40	36	28	26
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2.0	21	34	6	0
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.03	38	40	52	23
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.1	20	32	26	13
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.3	35	36	20	39
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	40	31	19	33
S	3-metoksy-4-hy- droksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	43	41	3	40
S	3-chlorofenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	41	57	31	27
S	4-fluorofenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	40	51	35	21
S	3,4-metyleno- dwooksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	12	7	10	20
S	3,4-metyleno- dwooksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2.0 ^b	61	45	50	37
S	3,4-metyleno- dwooksy-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	57	41	49	47
S	4-dwumetyleno- amino-fenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	15	7	26	24
S	4-nitrofenylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0.5	0	21	9	17
S	α -strylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	61	36	42	15
S	α -strylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2.0 ^b	55	50	32	21
S	α -strylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	54	26	3	18
S	α -metylo- strylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	43	34	22	23
S	α -naftylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	1.0	40	40	26	0
S	α -naftylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	2.0 ^b	33	0	3	10
S	α -naftylo	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3.0	28	16	26	0

Tablica I (ciąg dalszy)

1	2	3	4	5	6	7	8
S	2-furylo	—CH ₂ —CH ₂ —	0.3	12	11	4	0
S	2-furylo	—CH ₂ —CH ₂ —	1.0	30	41	16	24
S	2-furylo	—CH ₂ —CH ₂ —	3.0	48	48	29	16
S	2-tierylo	—CH ₂ —	1.0	27	37	15	16
S	2-tierylo	—CH ₂ —	3.0	44	38	35	24
S	2-tierylo	—CH ₂ CH ₂ —	1.0	46	23	47	46
S	2-tierylo	—CH ₂ CH ₂ —	3.0 ^b	68	43	27	40
S	2-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	1.0	55	38	40	29
S	2-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	2.0 ^b	50	35	38	18
S	2-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	3.0	46	39	35	2
S	3-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —	1.0	51	38	41	36
S	3-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —	2.0 ^b	47	35	23	29
S	3-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —	3.0	22	9	28	24
H ₂ H	fenylo	—CH ₂ —CH ₂ —	1.0	52	40	38	28
H ₂ H	fenylo	—CH ₂ —CH ₂ —	2.0 ^b	43	28	19	22
cyklo- heksylo	fenylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	2.0 ^b	42	0	12	14
4-ku- mylo	fenylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	1.0	41	28	23	43
4-ku- mylo	fenylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	2.0 ^b	48	8	11	16
cyklo- heksylo	2-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	1.0	10	14	35	31
cyklo- heksylo	3-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	1.0	52	45	37	50
cyklo- heksylo	3-tienylo	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	2.0	59	53	35	39
	fenylo	—CH ₂ —	1.0	52	42	40	21
	fenylo	—CH ₂ —	2.0 ^b	55	8	30	40
	fenylo	—CH ₂ —	3.0	48	37	20	48

a. S dotyczy symboli R₁ i R₂ razem stanowiących grupę Ar—CH—

b. dawka testosteronu wynosi 0,1 mg (dzień zamiast wyżej wymienionej 0,2 mg/dzień)

c. SV = pęcherzyki nasienne

VP = prostrata brzuszna

LA = zwieracz odbytu

PP = napletkowy gruczoł wydzielania.

Działanie antyandrogenne aryliidenocykloanonów, wytworzonych sposobem według wynalazku można także przedstawić za pomocą skutku działania hamującego w porównaniu z działaniem testosteronu na narząd zależny od androgeny. W sposób opisany powyżej badaniu poddaje się 21 dniowe niedojrzałe szczury płci męskiej. Zdrowe szczury poddane badaniu dzieli się na 4 grupy oznaczone A, B, C, i D. Jako aryliidenocykloanon badaniu poddaje się 4-metylo-2,6-dwubenzylidenocykloheksanon. Grupie A podano pojedynczą daw-

gruczołu prostaty brzusznej tych szczurów, z którego po 24 godzinach otrzymano określoną ilość TH³. Grupie C podano 3,0 mg aryliidenocykloanonu dziennie w ciągu 12 kolejnych dni, a po 24 godzinach od podania ostatniej dawki otrzymano określoną ilość TH³.

Grupie D nie podano aryliidenocykloanonu lecz TH³. Wszystkie szczury poddano badaniu wizualnemu w trzeciej minucie po podaniu TH³, po czym każdemu szczurowi usuwano prostatę brzuszną. Tablica II przedstawia obecność radioaktywnego

Tablica II

Grupa badana	Dawka związku/1 dzień	Liczba dni podawania związku	Procentowe hamowanie wytwarzania TH ³
A	3,0	1	23
B	3,0	3	42
C	3,0	12	61

kę 3, Omg aryliidenocykloanonu, a po trzech minutach otrzymano testosteron oznaczony jako TH³.

Grupie A podano 3,0 mg aryliidenocykloanonu dziennie w ciągu trzech kolejnych dni, po czym testosteronu, który był znacznie zredukowany w

60 rnych uzyskano tylko radioaktywny testosteron.

Powyższe dane obrazują właściwości związków wytworzonych sposobem według wynalazku dla hamowania wytwarzania testosteronu przez gruczoły prostaty brzusznej i czynności androgeny w tego rodzaju gruczołach.

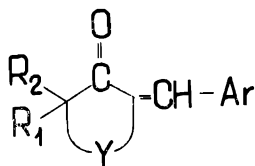
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wywrtarzania nowych aryldenocyklo-
nonów o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę
o wzorze -CHR-, -CHR-CHR- lub -CHR-CHR-
-CHR-, w którym R oznacza atom wodoru, rod-
nik metylowy, etylowy, propylowy, Ar oznacza
grupę fenylową, furylową, tienylową, styrylową,
naftylową lub ich jedno lub dwa podstawione po-
chodne podstawniki, takimi jak niższy alkoksylowy,
niższy alkilowy, metylenodwuoksy, aminowy,
niższy alkiloaminowy, dwu-niż.-alkiloaminowy,
grupa nitrowa lub atomu chlorowca, R₁ oznacza
rodnik cykloheksylowy, fenyłowy, cykloheksylowy
podstawiony niższym alkilowym, fenyłowy podsta-
wiony niższym alkilowym, a R₂ oznacza atom wo-
doru, przy czym R₁ i R₂ razem z częścią pier-
ścienia cyklanonu, do którego są przyłączone sta-

nowią grupę o wzorze 2 lub jej pochodne pod-
stawione niższym rodnikiem alkilowym lub niż-
szym alkoksylowym, **znamienny tym**, że cyklicz-
ny keton kondesuje się z aldehydem aryłowym
w obecności rozpuszczalnika w środowisku alka-
licznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
jako cykliczny keton stosuje się cykloheptanon,
4-metylocykloheksanon, cyklopentanon, cyklohe-
ksanon, 3-metylocykloheksanon, 2-cykloheksylocy-
kloheksanon, indanon i 6-metoksytetralon-1.

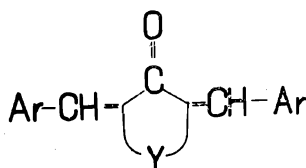
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
jako aldehyd aryłowy stosuje się benzoaldehyd
p-toliloaldehyd, p-anyzoaldehyd, 3,4-dwumetoksy-
benzaldehyd, p-dwumetyloaminobenzaldehyd, p-
nitrobenzaldehyd, tiofeno-2-aldehyd i p-chloro-
benzaldehyd.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3.