



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57846

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 7.VII.1966 (P 115 482)

Pierwszeństwo: 7.VII.1965 Wielka
Brytania

Opublikowano: 30.VIII.1969

Kl. 12 o, 19/01

MKP C 07 c 87/21

COZ d 29/10

UKD

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych alkenowych

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych alkenowych o wzorze 1, w którym grupa R^1R^2N-A-O wprowadzona jest w pozycję meta lub para w stosunku do grupy $-CH^3=CH^4R^5$ i w którym R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o nie więcej niż 6 atomach węgla, albo grupa $-NR^1R^2$ oznacza heterocykliczny rodnik zawierający azot, a A oznacza rodnik alkilenowy o rozgałęzionym łańcuchu, R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają rodniki aryłowe, ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, alkoksylowymi i (albo) jednym lub kilkoma atomami chlorowca, a R^5 oznacza rodnik alkilowy lub aralkilowy.

Powyższa definicja obejmuje obydwie rodzaje geometrycznych izomerów omawianych związków, to jest, zarówno izomery cis i trans jak i ich mieszaniny.

Izomer trans przedstawia związek o wzorze 2, w którym grupa R^1R^2N-A-O znajduje się w pozycji meta lub para w stosunku do grupy $-CH^3=CH^4R^5$ i w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i A mają wyżej podane znaczenie, a rodniki aryłowe R^3 i R^4 są w pozycji trans przy wiązaniu olefinowym. Podobnie izomer cis przedstawia związek o wzorze 3, w którym grupa R^1R^2N-A-O znajduje się w pozycji meta lub para w stosunku do grupy $-CH^3=CH^4R^5$ i w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i A mają wyżej podane znaczenie, a rodniki aryłowe R^3 i R^4 są w pozycji cis przy wiązaniu olefinowym.

2

R^1 i R^2 oznaczają rodniki alkilowe o nie więcej niż 6 atomach węgla, na przykład rodnik metylowy lub etylowy, a grupą $-NR^1R^2$ oznaczającą rodnik heterocykliczny zawierający azot, może być rodnik heterocykliczny o najwyżej 6 atomach węgla w pierścieniu, taki jak na przykład rodnik N-piperidynowy, N-morfolinowy lub N-pirolidynowy.

A oznacza na przykład rodnik alkilenowy o łańcuchu rozgałęzionym, o najwyżej 10 atomach węgla, zwłaszcza rodnik alkilenowy o łańcuchu rozgałęzionym, o najwyżej 6 atomach węgla, na przykład rodnik 1-metyloetylenowy, 1-etyloetylenowy lub 1,1-dwumetyloetylenowy.

R^3 i R^4 oznaczają na przykład rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi i (albo) alkenylowymi, o najwyżej 6 atomach węgla, takimi jak na przykład rodnik metylowy, etylowy i metoksylowy i ewentualnie podstawiony atomami chlorowca, na przykład chloru i bromu.

R^5 oznacza na przykład rodnik alkilowy lub aralkilowy o najwyżej 12 atomach węgla zwłaszcza rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla lub rodnik aralkilowy o nie więcej niż 9 atomach węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub benzylowy.

Charakterystycznymi pochodnymi alkenylowymi otrzymanymi sposobem według wynalazku są na przykład mieszanina izomerów cis i trans 1-[4-(2-

-dwumetyloamino - 1 - metyloetoksy) - fenylo] - 1,2-dwufenylobutenu-1; 1-[4-(2-dwumetyloamino-1,1-dwumetyloetoksy)fenylo]-1,2-dwufenylobutenu - 1; 1-[4-(2-dwumetyloamino-1-etyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwu-(4-chlorofenylo)-butenu-1; 1-[4-(2-dwumetyloamino-1-etoksy)-fenylo]-1,2,3-trójfenylopropenu-1; 1-[4-(2-piperydino-1-etyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutenu-1 lub 1-[4-(2-piperydino-1,1-dwumetyloetoksyfenylo)-1,2-dwufenylobutenu-1 oraz ich odpowiednie izomery cis i ich sole addycyjne z kwasami.

Jako odpowiednie sole addycyjne z kwasami pochodnych alkenowych otrzymanych sposobem według wynalazku można wymienić na przykład, sole z kwasem nieorganicznym, takim jak kwas solny lub sole z kwasem organicznym, takim jak kwas octowy, winowy, szczawiowy lub cytrynowy.

Sposób według wynalazku polega na odwodnieniu pochodnej alkanolowej o wzorze 4, w którym grupa $R^1R^2N-A-O-$ znajduje się w pozycji meta lub para w stosunku do grupy $-CR^3(OH)CHR^4R^5$, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i A mają wyżej podane znaczenie, lub jej soli, po czym, jeżeli pożądanym jest czysty izomer cis lub trans, otrzymaną w ten sposób mieszaninę izomerów lub ich soli rozdziela się.

Odwodnienie pochodnej alkanolowej prowadzi się za pomocą katalizatora kwasowego, na przykład kwasu nieorganicznego takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub fosforowy lub kwasu organicznego, na przykład mrówkowego. Reakcję prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku, na przykład etanolu i można ją przyspieszyć lub zakończyć przez podgrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład do temperatury 80–100°C.

Rozdzielanie przeprowadza się za pomocą znanych metod rozdzielania mieszanin izomerów cis i trans. I tak na przykład, rozdzielanie można prowadzić drogą krystalizacji frakcjonowanej, w jednym lub kilku rozpuszczalnikach organicznych, na przykład w metanolu, octanie etylu, acetonie lub eterze węglowym, albo w ich mieszaninie. Rozdzielanie można również przeprowadzić za pomocą chromatografii.

Pochodne alkanolowe stosowane jako substancje wyjściowe otrzymuje się przez reakcję związku metaloorganicznego o wzorze 5, w którym grupa $R^1R^2N-A-O-$ znajduje się w położeniu meta lub para w stosunku do grupy Z i w którym R^1 , R^2 i A mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza atom litu lub grupę o wzorze $-CaX$ albo $-MgX$, w którym X oznacza atom chlorowca lub bromu, ze związkiem o wzorze $R^3 \cdot CO \cdot CHR^4R^5$, w którym R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję ze związkiem metaloorganicznym prowadzi się w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w czterowodorofuranie lub eterze i można ją przyspieszyć lub zakończyć przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, pod chłodnicą zwrotną. Związki metaloorganiczne można otrzymać z odpowiednich pochodnych chlorowcowych za pomocą konwencjonalnych metod. Inny sposób

otrzymywania pochodnych alkanolowych polega na poddawaniu reakcji związku karbonylowego o wzorze 6, w którym grupa $R^1R^2N-A-O-$ znajduje się w pozycji meta lub para względem grupy $-CO \cdot CHR^4R^5$ i w którym R^1 , R^2 , R^4 , R^5 i A mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem metaloorganicznym o wzorze R^3Z , w którym R^3 i Z mają znaczenie podane powyżej, przy czym reakcję tę można prowadzić podobnie w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w eterze i ogrzewając w temperaturze wrzenia masy reakcyjnej.

Wspomniane związki karbonylowe wytwarza się przez reakcję halogenku aminoalkilowego o wzorze R^1R^2N-A-X , w którym R^1 , R^2 , X i A mają wyżej podane znaczenie, z solą metalu alkalicznego pochodnej fenolu o wzorze 7, w którym rodnik hydroksylowy znajduje się w położeniu meta lub para w stosunku do grupy $-CO \cdot CHR^4R^5$, a R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, na przykład w benzenie lub toluenie, w temperaturze wrzenia masy reakcyjnej. Pochodne fenolowe wytwarza się przez odmetylowanie odpowiednich pochodnych metoksylowych poddając je reakcji z chlorowodorkiem pirydyny pod chłodnicą zwrotną, a wspomniane pochodne metoksylowe można otrzymać przez alkilowanie, alkenylowanie lub aralkilowanie odpowiednich pochodnych dezoksybenzoiny za pomocą konwencjonalnych środków.

Pochodne alkenowe według wynalazku wykazują działanie estrogenne i przeciwestrogenne i są przydatne do regulowania zdolności rozrodczej u ludzi i zwierząt, na przykład do regulowania przedwczesnego okresu dojrzewania płciowego lub do opanowywania niektórych zaburzeń cyklu menstruacyjnego.

Izomery geometryczne różnią się swymi właściwościami biologicznymi, przy czym izomery trans wykazują korzystniejsze działanie przeciwestrogenne.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować w postaci preparatów farmaceutycznych i weterynaryjnych po uprzednim zmieszaniu ich z nietoksycznym, farmaceutycznie dopuszczalnym, obojętnym rozcieńczalnikiem lub nośnikiem.

Preparaty farmaceutyczne lub weterynaryjne mogą występować w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty odpowiednie do stosowania doustnego mogą mieć postać tabletek, kapsulek, roztworów lub zawiesin w środowisku wodnym lub w środowisku nietoksycznej organicznej cieczy, proszków, odpowiednich do wytwarzania ciekłych zawiesin, mieszanek z karmą dla zwierząt, lub przedmieszek odpowiednich jako dodatki do karmy zwierzęcej. Wspomniane przedmieszki zawierają korzystnie 1–10% wagowych czynnego składnika, a mieszaniki z karmą dla zwierząt zawierają korzystnie 0,001–0,1% wagowych składnika czynnego. Preparaty odpowiednie do stosowania pozajelitowego mogą mieć postać sterylnych roztworów lub zawiesin w środowisku wodnym lub w środowisku nietoksycznej organicznej cieczy albo sterylnych

zdolnych do dyspersji proszków, odpowiednich do sporządzania sterylnych zawiesin w cieczy.

Preparaty farmaceutyczne i weterynaryjne mogą zawierać jako dodatki, na przykład środki zwilżające, dyspergujące, nadające poślizg, słodzące, zapachowe i/lub barwiące.

Preparaty do stosowania doustnego w postaci tabletek, zawierają jako obojętny rozcieńczalnik lub nośnik, na przykład skrobię kukurydzianą, laktozę lub kwas alginowy. Mogą one również zawierać jeden lub kilka środków zwilżających, takich jak sól metalu alkalicznego sulfonowego dwualkilonaftalenu, na przykład sól sodowa sulfonowanego dwuizopropylonaftalenu i jeden lub kilka środków nadających poślizg, na przykład stearynian magnezowy. Wspomniane tabletki mogą zawierać 1—500 mg składnika aktywnego.

Stosowana w opisie nomenklatura pochodnych dezoksybenzoyny oparta jest na pierścieniu dezoksybenzoyny o numeracji podanej we wzorze 8.

Przytoczone przykłady, objaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu. Części oznaczają części wagowe.

Przykład I. Mieszaninę 9 części 1-[4-(2-dwumetyloamino-1,1-dwumetyloetoksy)fenylo]-1,2-dwufenylobutanolu-1, 100 części etanolu i 7 części 10n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Roztwór odparowuje się do suchości, a z pozostałości oleistej tworzy zawiesinę w wodzie. Zawiesinę alkalizuje się silnie roztworem wodorotlenku sodowego i surowy 1-[4-(2-dwumetyloamino-1,1-dwumetyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobuten-1 ekstrahuje się eterem. Eterowy roztwór suszy się a następnie odparowuje, pozostałość miesza się z 50 częściami 2n kwasu solnego i utworzony w ten sposób chlorowodorek ekstrahuje 2 razy, każdorazowo 50 częściami chlorku metylenu. Ekstrakt chlorku metylenowego suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób mieszaninę chlorowodorków izomerów cis i trans 1-[4-(2-dwumetyloamino-1,1-dwumetyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutenu-1. Produkt ten miesza się z octanem etylu i przekształca w acetonu. Otrzymuje się w ten sposób izomer trans, w postaci chlorowodorku o temperaturze topnienia 208—210°C.

1-[4-(2-dwumetyloamino-1,1-dwumetyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutanol-1, stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

55,5 części chlorku α -(p-bromofenoksy)izobutyrylu dodaje się kroplami, mieszając, do roztworu 27,6 części dwumetyloaminy w 116 częściach benzenu w temperaturze 10—20°C. Następnie mieszaninę miesza się przez 1 godzinę w temperaturze otoczenia. Benzen odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oleistą miesza się z wodą i ekstrahuje 3 razy, każdorazowo 100 częściami eteru. Połączone ekstrakty eterowe przemycywa się 100 częściami wody, suszy i odparowuje. W ten sposób otrzymuje się surowy dwumetyloamid kwasu α -(p-bromofenoksy)izomasłowego.

Roztwór 44,1 części tego produktu w 100 częściach bezwodnego eteru dodaje się kroplami, mie-

szając do roztworu 12 części wodorku litowoglinowego w 800 częściach bezwodnego eteru. Następnie mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Nadmiar wodorku litowoglinowego rozkłada się przez dodanie 12 części octanu etylu i 100 części wody. Roztwór eterowy oddziela się i ekstrahuje 500 częściami 2n kwasu solnego. Kwaśny ekstrakt silnie alkalizuje się przez dodanie 10n roztworu wodorotlenku sodowego i mieszaninę ekstrahuje 3 razy każdorazowo 100 części eteru. Ekstrakt eterowy suszy się i odparowuje. W ten sposób otrzymuje się surową (2-p-bromofenoksy-2,2-dwumetyloetylo)-dwumetyloaminę.

Roztwór 11,2 części α -etylodezoksybenzoyny w 50 częściach suchego czterowodorofuranu dodaje się kroplami w temperaturze 35—40°C do mieszanego roztworu odczynnika Grignarda, wytworzonego znanym sposobem z 27,2 części surowej (2-p-bromofenoksy-2,2-dwumetyloetylo)-dwumetyloaminy i 2,4 części magnezu w 50 częściach suchego czterowodorofuranu. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, po czym ochładza. Dodaje się roztwór 150 części chlorku amonowego w 300 częściach wody, oddziela czterowodorofuran, a warstwę wodną ekstrahuje się 3 razy każdorazowo 200 częściami eteru. Czterowodorofuran razem z ekstraktami eterowymi suszy się, a następnie odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60—80°C). Otrzymuje się w ten sposób 1-[4-(2-dwumetyloamino-1,1-dwumetyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutanol-1, o temperaturze topnienia 94—96°C.

Przykład II. 3,5 części 1-[4-(2-dwumetyloamino-1-metyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutanolu-1 rozpuszcza się w 50 częściach etanolu, i roztwór silnie zakwasza 10n kwasem solnym i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny. Następnie roztwór odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, a z pozostałości tworzy zawiesinę w wodzie. Wartość pH zawiesiny doprowadza się do 11 za pomocą 10n roztworu wodorotlenku sodowego, a uwolnioną zasadę ekstrahuje się eterem. Otrzymuje się w ten sposób mieszaninę izomerów cis i trans 1-[4-(2-dwumetyloamino-1-metyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutenu-1. Produkt ten przekształca się z eteru naftowego (temperatura wrzenia 40—60°C). Otrzymuje się w ten sposób izomer trans o temperaturze topnienia 84—86°C.

1-[4-(2-dwumetyloamino-1-metyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutanol-1, stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w następujący sposób:

24 części 4-hydroksy- α -etylodezoksybenzoyny rozpuszcza się w roztworze 2,3 części sodu w 75 częściach metanolu, po czym roztwór ten odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując odpowiednią sól sodową. Wodny roztwór 31,6 części chlorowodorku chlorku 2-dwumetyloamino-1-metyloetylu alkalizuje się silnie przez dodanie 10n roztworu wodorotlenku sodowego. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się 3 razy każ-

dezoksybenzoyny stosuje się 10,7 części α -etylodezoksybenzoyny. Otrzymuje się w ten sposób mieszaninę chlorowodorów izomerów cis i trans 1-[4-(2-piperydino-1-etyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutenu-1, o temperaturze topnienia 186—190°C. Produkt ten przekształca się z octanu etylu i otrzymuje w ten sposób izomer trans w postaci chlorowodoru, o temperaturze topnienia 200—202°C.

N-2-(p-bromofenoksy)-butylopiperydyne, o temperaturze wrzenia 103—107°C/10 mm Hg, stosowaną jako substancję wyjściową, otrzymuje się, postępując jak podano w przykładzie III przy otrzymywaniu N-2-(p-bromofenoksy)-butylo-N,N-dwumetyloaminy, z tym, że zamiast 14 części dwumetyloaminy stosuje się 15 części piperydiny.

Przykład VI. Postępuje się jak w przykładzie I, z tym, że zamiast (2-p-bromofenoksy)-2,2-dwumetyloetylo-dwumetyloaminy stosuje się N-(2-p-bromofenoksy)-2,2-dwumetyloetylopiperydyne. Otrzymuje się w ten sposób mieszaninę chlorowodorów izomerów cis i trans 1-[4-(2-piperydino-1,1-dwumetyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutenu-1, o temperaturze topnienia 194—195°C.

N-(2-p-bromofenoksy)-2,2-dwumetyloetylopiperydyne, którą stosuje się jako substancję wyjściową, otrzymuje się postępując jak podano w przykładzie I, przy otrzymywaniu (2-p-bromofenoksy)-2,2-dwumetyloetylo-dwumetyloaminy z tym, że zamiast 27,6 części dwumetyloaminy stosuje się 30 części piperydiny.

Przykład VII. 50 części 1-[4-(2-dwumetyloamino-1-metyloetoksy)-fenylo]-1,2-dwufenylobutenu-1, 42 części skrobi kukurydzianej i 7 części kwasu alginowego miesza się dokładnie i granulkuje stosując 10% pastę ze skrobi kukurydzianej jako środek granulujący. Granulki suszy się w temperaturze nie przekraczającej 50°C, następnie miesza się z 1 częścią stearynianu magnezowego i tabletkuje na tabletki o ciężarze 50 mg. Otrzymuje się tabletki odpowiednie do stosowania doustnego dla celów leczniczych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych alkenowych

o wzorze 1, w którym grupa $R^1R^2N-A-O-$ znajduje się w pozycji meta lub para w stosunku do grupy $-CR^3=CR^4R^5$, a R^1 i R^2 są takie same lub różne i oznaczają rodniki alkilowe o nie więcej niż 6 atomach węgla, lub grupa $-NR^1R^2$ oznacza rodnik heterocykliczny zawierający azot, a A oznacza rodnik alkilenowy o łańcuchu rozgałęzionym, R^3 oraz R^4 są takie same lub różne i oznaczają rodniki aryłowe, ewentualnie podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi i alkoksylowymi, i (albo) jednym lub kilkoma atomami chlorowca, a R^5 oznacza rodnik alkilowy lub aralkilowy, **znamienny tym**, że pochodną alkanolową o wzorze 4, w którym grupa $R^1R^2N-A-O-$ znajduje się w pozycji meta lub para w stosunku do grupy $-CR^3(OH)CHR^4R^5$, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 i A mają znaczenie podane poprzednio, lub jej sól, poddaje się odwodnieniu, w obecności katalizatora kwasowego, w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika organicznego, po czym o ile pożądanym jest czysty izomer cis lub trans, to wytworzoną w ten sposób mieszaninę izomerów lub ich soli, rozdziela się.

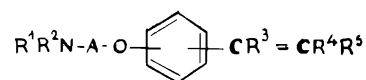
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator kwasowy stosuje się kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, fosforowy lub mrówkowy.

3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że odwodnienie prowadzi się w środowisku etanolu.

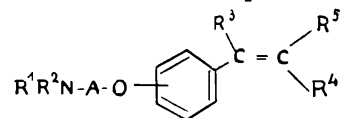
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że odwodnienie przyspiesza się lub zakańcza przez podgrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury 80—100°C.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że wydzielanie izomerów cis i trans z ich mieszanin prowadzi się za pomocą frakcjonowanej krystalizacji lub chromatografii.

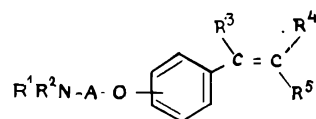
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że frakcjonowaną krystalizację prowadzi się z jednego lub kilku rozpuszczalników organicznych, takich jak na przykład metanol, octan etylu, aceton lub eter naftowy lub z ich mieszanin.



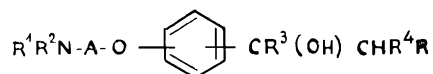
WZÓR 1



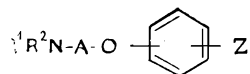
WZÓR 2



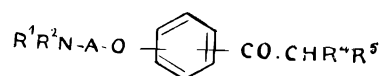
WZÓR 3



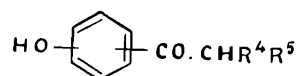
WZÓR 4



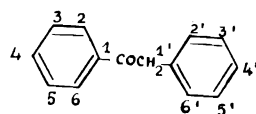
WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8