



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

211 548

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 C 15/44

C 07 C 33/20

C 07 C 39/19

C 07 C 39/205

C 07 C 43/215

C 07 C 43/23

C 07 C 93/06

C 07 D207/08

C 07 D211/06

C 07 D223/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 C/ 2442 460  
(31) 81/32240

(22) 25.10.82  
(32) 26.10.81

(44) 18.07.84  
(33) GB

(71) FARMOS-YHTYMAE OY; TURKU, FI  
(72) SOEDERVALL, MARJA-LIISA; KURKELA, KAUKO O.; KARJALAINEN, ARTO J.; TOIVOLA, REIJO J.; FI;  
KANGAS, LAURI V.; BLANCO, GUILLERMO L.; FI;

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUARTIGER ALKAN- UND ALKENDERIVATE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Alkan- und Alkenderivate für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Östrogen-, Antiöstrogen-, Progesteron- und Anti-Tumor-Aktivität. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R<sub>1</sub> Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, Methoxymethoxy, Äthoxymethoxy u. a.; R<sub>2</sub> ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen u. a.; R<sub>3</sub> ein Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopentyl oder Hydroxycyclopentyl; R<sub>4</sub> Wasserstoff oder Hydroxy und n 0 bis 3 und ihre nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester und Gemische davon. Formel I

Berlin, den 20.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

## Verfahren zur Herstellung neuartiger Alkan- und Alkenderivate

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Alkan- und Alkenderivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Östrogen-, Anti-östrogen-, Progesteron- und Anti-Tumor-Aktivität.

Die Erfindung umfaßt weiterhin nichttoxische pharmazeutisch annehmbare Salze und Ester der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten und ihre Verwendung als Arzneimittel.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben über Verbindungen mit Östrogen-, Anti-östrogen-, Progesteron- und Anti-Tumor-Aktivität bekannt.

Es sind auch keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von Alkan und Alkenderivaten gemäß Formeln (I) und (II) der Erfindung bekannt.

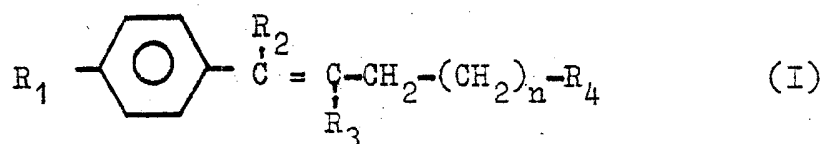
### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Östrogen-, Antiöstrogen-, Progesteron- und Anti-Tumor-Aktivität.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkanderivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel



hergestellt,

worin  $R_1$  Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, Methoxymethoxy, Äthoxymethoxy oder

$-O-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m-\overset{\overset{R_5}{|}}{N}-R_6$  ist, worin eines von  $R_5$  und  $R_6$  Wasserstoff ist oder  $R_5$  und  $R_6$  Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind, die gleich oder unterschiedlich sein können, oder die  $-NR_5R_6$ -Gruppe für ein stickstoffhaltiges 5- oder 7gliedriges heterozyklischen Radikal steht, und  $m$  1 oder 2 ist;  $R_2$  ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder  $-\text{C}_6\text{H}_4-R_7$  ist, worin  $R_7$  die gleiche Bedeutung wie  $R_1$  hat, mit der Ausnahme, daß  $R_7$  und  $R_1$  nicht gleichzeitig das Gleiche darstellen können;  $R_3$  ein Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopentyl oder Hydroxycyclopentyl ist;  $R_4$  Wasserstoff oder Hydroxy ist und  $n$  0 bis 3 ist, unter der Voraussetzung, daß, wenn  $R_4$  Wasserstoff ist, dann sind  $R_2$  und  $R_3$  nicht gleichzeitig niederes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen.

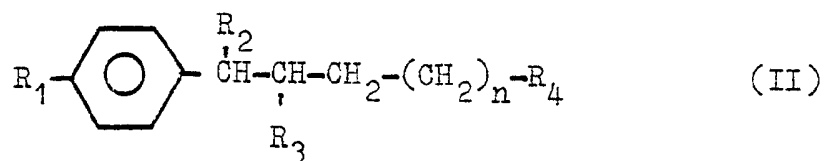
Die obige Definition umfaßt Stereoisomere der in Frage kommenden Verbindungen und Gemische davon.

Die nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen fallen auch in den Geltungsbereich der Erfindung.

Es sind auch pharmazeutisch annehmbare Salze mit organischen und anorganischen Säuren, zum Beispiel Zitronensäure und Salzsäure aminosubstituierte Verbindungen herstellbar. Des weiteren werden pharmazeutisch annehmbare Salze aus den Phenolverbindungen durch Behandlung mit anorganischen Basen, z.B. Natriumhydroxid, hergestellt, sowie Ester mit aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren, z.B. Essig- und Benzoesäure.

Über das erfindungsgemäße Verfahren sind somit pharmazeutische Zusammensetzungen erhältlich, die zumindest eine Verbindung der Formel (I) oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch annehmbares Salz oder Ester davon und ein verträgliches, pharmazeutisch annehmbares Trägermittel dafür enthalten.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbar, im Rahmen der vorliegenden Erfindung jedoch nicht beansprucht, sind die Verbindungen der Formel II



Obwohl alle Verbindungen von Formel (I) im wesentlichen die erfindungsgemäßen Aufgaben erfüllen, bleiben bestimmte Gruppen von Verbindungen bevorzugt. Eine solche bevorzugte Gruppe wird durch Formel (I) dargestellt, worin  $\text{R}_3$  Cyclopentyl oder Hydroxycyclopentyl ist. Besonders bevorzugte Verbindungen werden durch Formel (I) wiedergegeben, worin  $\text{R}_2$

- 4 -

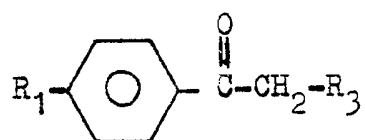

 $R_7$  ist und  $R_3$  Cyclopentyl oder Hydroxycyclopentyl ist.

Durch die Erfindung werden beispielweise die folgenden spezifischen Verbindungen von Formel (I) und (II) zur Verfügung gestellt:

2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-(p-methoxyphenyl)-1-phenyl-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1- $\left[ \text{p}-(\text{N},\text{N}\text{-dimethyl-2-aminoäthoxy})\text{phenyl} \right]$ -1-p-methoxyphenyl-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1- $\left[ \text{p}-(\text{N},\text{N}\text{-dimethyl-2-aminoäthoxy})\text{phenyl} \right]$ -1-phenyl-1-buten  
 2-Äthyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol  
 2-Äthyl-3-(p-methoxyphenyl)-1-pentanol  
 2-Äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)-1-pentanol  
 2-Äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol  
 3-Cyclopentyl-4-(p-methoxyphenyl)hexan  
 3-Cyclopentyl-4-(p-hydroxyphenyl)hexan  
 2-Cyclopentyl-1-(p-methoxyphenyl)-1-phenylbutan

2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenylbutan  
 2-(3-hydroxy-1-cyclopentyl)-1-(p-methoxyphenyl)-1-phenyl-1-  
 buten  
 2-(3-Hydroxy-1-cyclopentyl)-1-p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-  
 buten  
 2-(3-Hydroxy-1-cyclopentyl)-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)-  
 phenyl]-1-phenyl-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-(p-  
 hydroxyphenyl)-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-diäthyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-phenyl  
 -1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-[p-(N-methyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-phenyl  
 -1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-(p-allyloxyphenyl)-1-phenyl-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-[p-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten  
 2-Cyclopentyl-1-[p-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]-1-phenyl-1-  
 buten

Gemäß einem erfindungsgemäßen Merkmal können die Verbindungen  
 der Formel (I) nach einem Verfahren hergestellt werden, bei  
 dem Arylalkylketon der Formel



(III)

worin  $R_1$  die oben erläuterte Bedeutung hat oder gemischtes  
 Acetal, z. B. Tetrahydropyranyloxy ist und  $R_3$  die oben erläu-  
 terte Bedeutung hat, in Gegenwart einer starken Base wie Na-  
 triumhydrid mit einem Alkylhalogenid der Formel

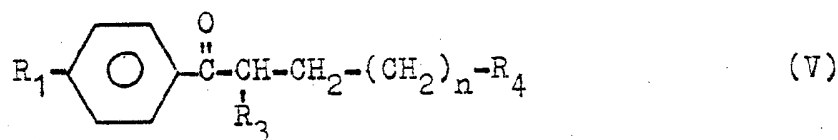
19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

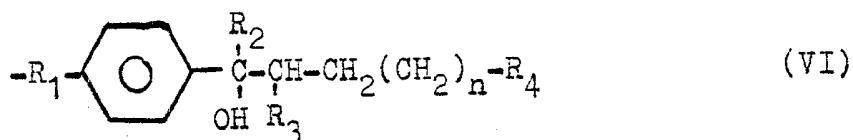


worin  $R_4$  die oben erläuterte Bedeutung hat oder Benzyloxy oder gemisches Acetal, z. B. Tetrahydropyranyloxyradikal ist, X Halogen ist und n die oben erläuterte Bedeutung hat, zur Gewinnung eines Ketons der Formel



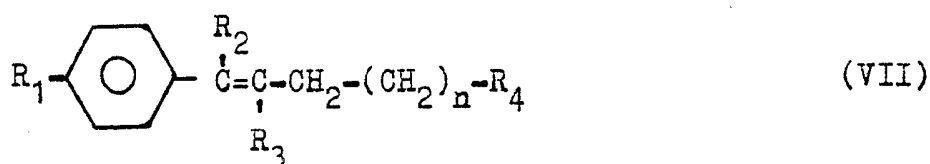
worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und n die oben erläuterte Bedeutung haben, alkyliert wird. Die Verbindungen der Formel (V), worin  $R_1$  Alkoxy ist, können beispielsweise mit Aluminiumtrichlorid zu den entsprechenden Verbindungen, worin  $R_1$  Hydroxy ist, dealkyliert werden. Die Dealkylierung wird vorzugsweise in diesem Stadium wegen der stimulierenden Wirkung der p-Carbonylgruppe vorgenommen.

Das Keton der Formel (V) wird mit einer metallorganischen Verbindung der Formel  $R_2M_gX$  oder  $R_2Li$ , worin  $R_2$  die oben erläuterte Bedeutung hat und X Halogen ist, umgesetzt, um eine Hydroxyverbindung der Formel



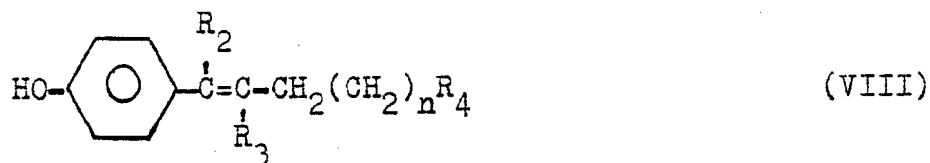
zu gewinnen, worin  $R_2$ ,  $R_3$  und n die oben erläuterte Bedeutung haben,  $R_1$  und  $R_4$  die oben erläuterte Bedeutung haben oder die oben genannten Schutzgruppen enthalten.

Der Benzylalkohol der Formel (VI) wird beispielsweise in Gegenwart einer Säure, z. B. HCl, HCOOH, CF<sub>3</sub>COOH, KHSO<sub>4</sub> oder p-Toluolsulfonsäure zur Erzeugung eines Vinylbenzols der Formel



worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n die Bedeutung wie in (VI) haben, dehydriert. Zur Erzeugung von Verbindungen (I) können die möglichen Schutzgruppen in R<sub>1</sub> und R<sub>4</sub> vor der Dehydrierung, gleichzeitig mit der Dehydrierung oder danach in Abhängigkeit von der angewandten Methode entfernt werden. Die mögliche Benzylgruppe in R<sub>4</sub> wird vorzugsweise durch katalytische Hydrierung vor dem Dehydrierungsprozeß entfernt.

Eine andere Möglichkeit zur Erzeugung von Verbindungen der Formel (I) ist die O-Alkylierung der entsprechenden Phenolverbindungen der Formel

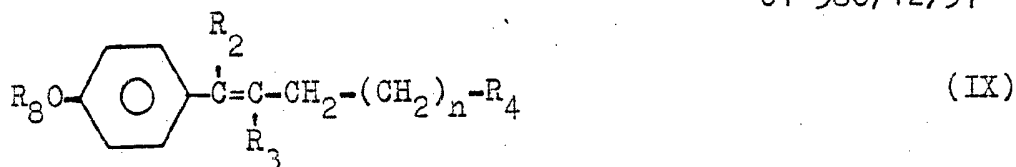


worin R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n die oben erläuterte Bedeutung haben, unter basischen Bedingungen mit einem Alkyl oder einem Benzylhalogenid der Formel R<sub>8</sub>X, worin X Halogen ist und R<sub>8</sub> anderes Alkyl, Benzyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, Alkoxyalkyl oder -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, ist, worin m, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die oben erläuterte Bedeutung haben, um Phenyläther der Formel

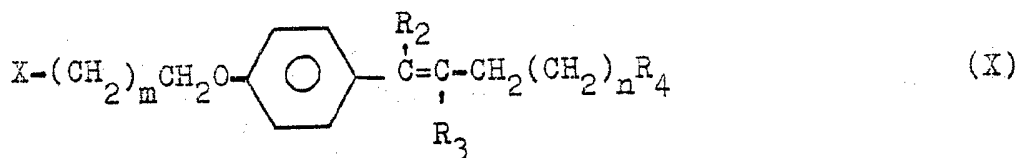
19.4.1983

WP C 07 C/244 246

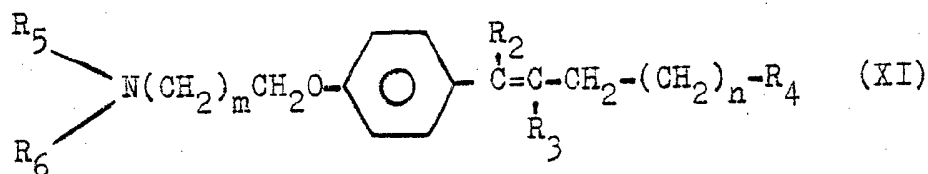
61 380/12/37



worin  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_8$  und  $n$  die oben erläuterte Bedeutung haben, zu gewinnen. Das Verfahren zur Erzeugung basischer o-Alkyllierungsprodukte kann auch in zwei Phasen durchgeführt werden: Zunächst kann die Phenolverbindung der Formel (VIII) mit einem Dihalogenalkan  $\text{X}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{X}$ , worin  $m$  die oben erläuterte Bedeutung hat und  $\text{X}$  Halogenatome sind, die gleich oder unterschiedlich sein können, alkyliert werden, um ein (p-Halogenalkoxyphenyl)alken der Formel



worin  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $n$  und  $m$  die oben erläuterte Bedeutung haben und  $\text{X}$  Halogen ist, zu gewinnen, worauf das Halogenatom  $\text{X}$  durch eine primäre oder sekundäre Aminogruppe  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ , wenn  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  die oben erläuterte Bedeutung haben, ersetzt werden kann, um eine Verbindung der Formel

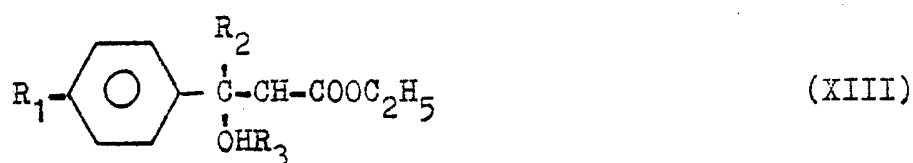


zu erhalten.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen (I), worin  $R_4$  Hydroxy ist und  $n = 0$ , umfaßt die Umsetzung eines Ketons der Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben erläuterte Bedeutung haben, mit einem Ester, z. B. Äthylester, einer  $\alpha$ -Bromcarbonsäure der Formel  $\text{R}_3\text{CHBrCOOC}_2\text{H}_5$ , worin  $R_3$  die oben erläuterte Bedeutung hat, in Gegenwart von aktiviertem Zink in trockenem Lösungsmittel, zum Beispiel in Äther-Benzol-Lösung, wodurch ein Hydroxyester der Formel



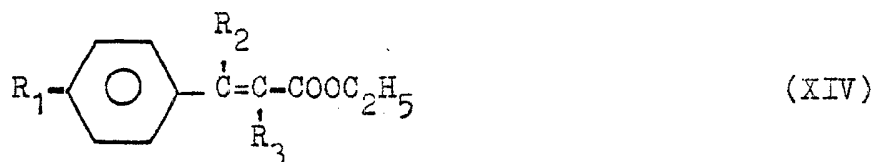
entsteht, worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben erläuterte Bedeutung haben. Die Ester der Formel (XIII), worin  $R_1$  ein Benzyloxyradikal ist, können katalytisch zu den entsprechenden Phenolhydroxyestern (XIII), worin  $R_1$  Hydroxy ist, hydriert werden.

Die Verbindungen der Formel (XIII) können dehydriert werden, um gesättigte Ester der Formel

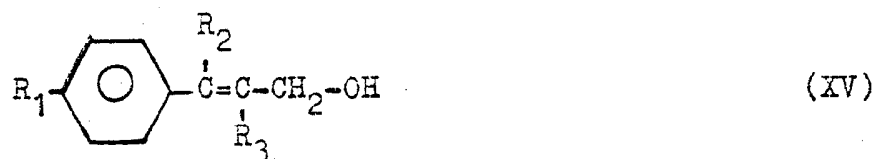
19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

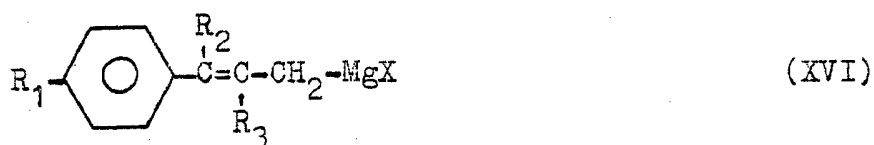


zu gewinnen, worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung haben. Die ungesättigten Ester (XIV) können in einem Schritt, z. B. mit  $\text{LiAlH}_4$ , oder zum Beispiel über die entsprechende ungesättigte Carbonsäure reduziert werden, um einen ungesättigten Alkohol der Formel



zu gewinnen, worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung haben.

Verbindungen der Formel (I), worin  $\text{R}_4$  Hydroxy ist und  $n$  1 bis 3 ist, können dadurch gewonnen werden, daß zunächst die Hydroxylgruppe in der Verbindung (XV) durch ein Halogenatom ersetzt wird und anschließend das Grignard-Reagens der Formel

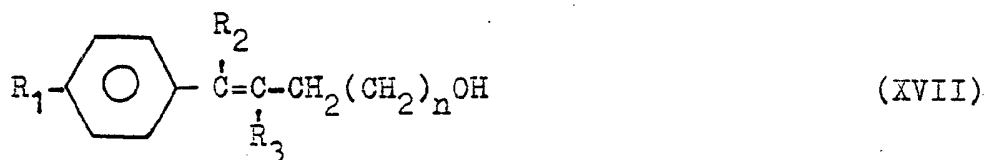


hergestellt wird, worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung haben und  $\text{X}$  Halogen z. B. Brom ist. Dieses Reagens (XVI) kann weiter mit Formaldehyd, Äthylenoxid oder Trimethylenoxid umgesetzt werden, um einen ungesättigten Alkohol der Formel

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37



zu gewinnen, worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung haben und  $n$  1 bis 3 ist.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) sieht die Umsetzung eines Nitrils der Formel



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die obige Bedeutung haben, mit einer metallorganischen Verbindung der Formel  $\text{R}_3\text{MgX}$  oder  $\text{R}_3\text{Li}$ , worin  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung hat, zur Gewinnung eines Ketons der Formel



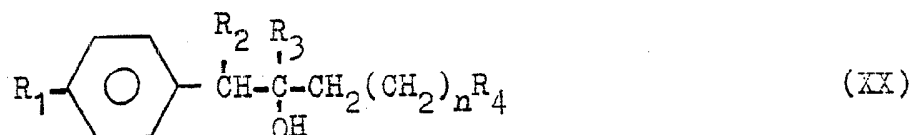
worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung haben, vor.

Das Keton der Formel (XIX) wird mit einer metallorganischen Verbindung der Formel  $\text{R}_4(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgX}$  oder  $\text{R}_4(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Li}$ , worin  $\text{R}_4$  die obige Bedeutung hat, oder Benzyloxy oder gemischtem Acetal zur Erzeugung einer Hydroxyverbindung der Formel

19.4.1983

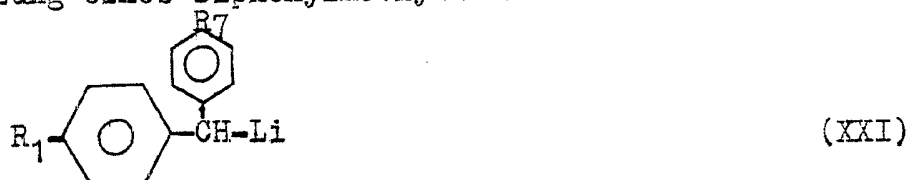
WP C 07 C/244 246

61 380/12/37



worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $n$  die obige Bedeutung haben, umgesetzt. Verbindungen der Formel (XX) können zur Erzeugung von Verbindungen der Formel (I) dehydriert werden. Die mögliche Schutzgruppe in  $\text{R}_4$  kann gleichzeitig mit dem Dehydrierungsprozeß oder vorher entfernt werden.

Eine andere Möglichkeit zur Erzeugung von Verbindungen der Formel (I), worin  $\text{R}_2$  eine aromatische Gruppe ist, umfaßt die Umsetzung eines Diphenylmethyllithiums der Formel



worin  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_7$  die obige Bedeutung haben, oder gemischten Acetals mit einem aliphatischen Keton der Formel

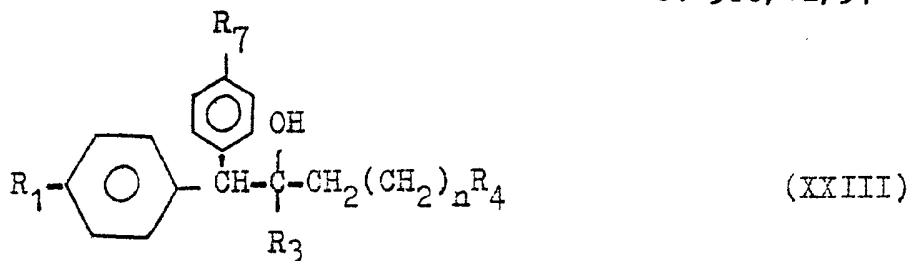


worin  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $n$  die obige Bedeutung haben, wodurch die Hydroxyverbindung der Formel

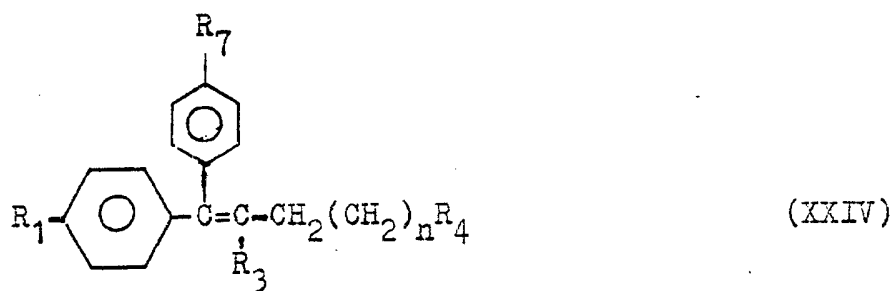
19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37



worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  und  $n$  die obige Bedeutung haben, entsteht. Durch Dehydrierung und Entfernung der möglichen Schutzgruppen in  $R_1$  oder in  $R_7$  entsteht ein Diphenylalken der Formel



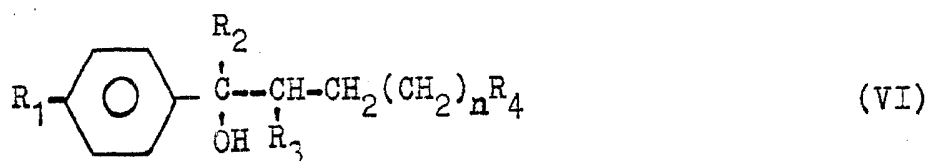
worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$  und  $n$  die obige Bedeutung haben.

Weiterhin können Verbindungen (I), worin  $R_1$  OH ist, durch Dealkylierung der entsprechenden Alkoxyverbindungen beispielsweise mit Bortribromid, Pyridinhydrochlorid oder Bromwasserstoff in Essigsäure hergestellt werden.

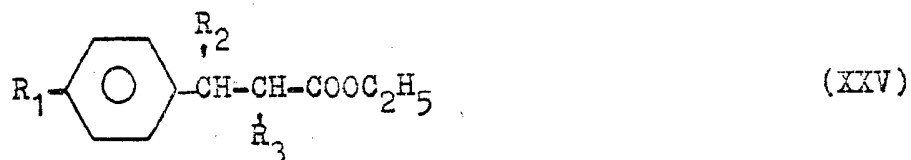
Verbindungen der Formel (II) können durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden.

Verbindungen der Formel (II) können auf mehreren Wegen hergestellt werden, indem die Zwischenverbindungen aus der Herstel-

lung von Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsstoffe verwendet werden. Zum Beispiel können Verbindungen der Formel

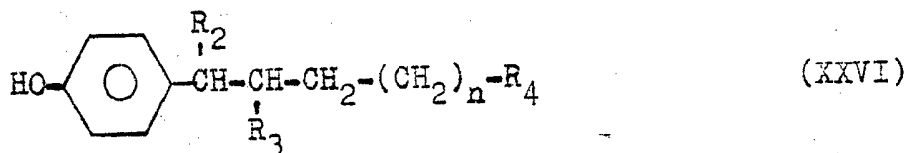


worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  und  $n$  die obige Bedeutung haben, in einem sauren Medium zur Gewinnung von Verbindungen der Formel (II) hydriert werden. Außerdem können Hydroxyester der Formel (XIII) in ähnlicher Form zu den entsprechenden gesättigten Estern der Formel



worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  die obige Bedeutung haben, hydriert werden. Die Synthese kann nach dem bereits für die entsprechenden ungesättigten Ester (XIV) erläuterten Schema ablaufen.

Auch die O-Alkylierung der gesättigten Phenolverbindungen der Formel



kann in der gleichen Weise erfolgen, wie sie für die entsprechenden ungesättigten Phenole (VIII) beschrieben wurde.

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

Wie oben bereits erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (II) sowie deren nicht-toxische pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester wertvolle pharmakologische Eigenschaften wie Östrogen-, Anti-Östrogen-, Progesteron- und Anti-Tumor-Aktivität auf.

Die Verabreichung von isomeren Verbindungen der Formeln (I) und (II), ihrer nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Ester oder von Gemischen davon kann paranaternal, intravenös oder oral erfolgen. Im allgemeinen wird eine wirksame Menge des Derivats mit einem geeigneten pharmazeutischen Trägermittel kombiniert. In der hier gebrauchten Bedeutung sind unter dem Begriff "wirksame Menge" diejenigen Mengen zu verstehen, die die verlangte Aktivität ergeben, ohne daß nachteilige Nebenwirkungen auftreten. Die in einer bestimmten Situation verwendete genaue Menge ist von zahlreichen Faktoren wie Verabreichungsweg, Art des Säugetieres, Zustand, für den das Derivat verabreicht werden soll usw. abhängig und selbstverständlich von der Struktur des Derivats.

Die pharmazeutischen Trägermittel, die im allgemeinen mit den erfindungsgemäßen Derivaten verwendet werden, können fest oder flüssig sein und werden im allgemeinen je nach der beabsichtigten Verabreichungsform gewählt. So werden beispielsweise feste Trägermittel Lactose, Saccharose, Gelatine und Agar umfassen, während als flüssige Trägermittel Wasser, Sirup, Erdnußöl und Olivenöl dienen. Andere geeignete Trägermittel sind den Fachleuten für pharmazeutische Formulierungen gut bekannt. Die Kombination des Derivats mit dem Trägermittel kann in zahlreichen annehmbaren Formen wie Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Lösungen, Emulsionen und Pulvern erfolgen.

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

Die Affinität gegenüber Östrogen-Rezeptoren wurde anhand der Fähigkeit der Moleküle bestimmt, mit  $H^3$ -markiertem 17- $\beta$ -Östradiol in einem Cytosolpräparat des Rattenuterus zu konkurrieren. Nach der Inkubation wurden rezeptor-gebundene und rezeptor-ungebundene Liganden mit Hilfe einer bekannten Dextran-Holzkohle-Methode getrennt (Korenman, S. G., "Comparative binding affinity of estrogens and its relation to estrogenic potency" (Vergleichsweise Bindungsaffinität von Östrogenen und ihre Beziehung zur östrogenen Wirksamkeit) Steroids 13: 163 - 177, 1969).

Die Östrogen-Antiöstrogen (Progesteron-Antiprogesteron) Wirkung in vivo wurde wie folgt bestimmt:

Die östrogenen Eigenschaften der Moleküle wurden durch subkutane Verabreichung der in Sesamöl suspendierten Moleküle an 21 Tage alte unausgereifte Mäuse an drei aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt. Die Mäuse wurden am vierten Tag getötet und der Uterus wurde gewogen. Östradiol (positive Kontrolle) erhöht das Gewicht des Uterus. Das Gewicht steht mit der östrogenen Wirkung der Moleküle in Wechselbeziehung.

Die antiöstrogene Wirkung der Moleküle wurde in einer ähnlichen Weise bei unausgereiften Mäusen bestimmt. In diesem Fall wurde auch die Fähigkeit der Moleküle, die durch Östrogen induzierte Gewichtszunahme des Uterus zu inhibieren, untersucht.

Die (anti)progestanen Wirkungen wurden in einer ähnlichen Weise wie die östrogenen untersucht. Medroxyprogesteronacetat, das das Uterusgewicht verringert, wurde als Bezug angewandt.

Die Anti-Tumor-Wirkung wurde in vitro wie folgt untersucht:

Das Wachstum einer MCF-7-Zellreihe (Human-Mamma-Adenokarzinom, das bekanntlich Östrogen abhängig ist) wurde in Gegenwart oder bei Fehlen von Östradiol, Medroxyprogesteronacetat oder der zu untersuchenden Moleküle beurteilt. Kombinationen von Molekül plus Östradiol und Molekül plus Medroxyprogesteron wurden gleichfalls untersucht. Die Menge lebender Zellen wurde nach 4 h, 24 h und 48 h Inkubationszeit durch Biolumineszenz-Analyse bestimmt (intrazelluläre ATP-Bestimmung).

Die Anti-Tumor-Wirkung wurde in vivo gegen DMBA-induziertes Mamma-Adenokarzinom und transplatierbares Mamma-Adenokarzinom bei Ratten nach den folgenden Verfahren untersucht:

Mamma-Adenokarzinome wurden durch DMBA in 35 bis 40 Tage alten weiblichen Ratten induziert. Mit der Behandlung mit den zu prüfenden Molekülen wurde begonnen, nachdem fühlbare Tumore entstanden waren. Die Tumorgroße und die Anzahl der Tumore wurden zweimal wöchentlich ermittelt. Die Tumorgroßen in der mit Lösungsmittel behandelten Kontrollgruppe wurden mit denen der Testgruppen verglichen.

Transplantierbare Mamma-Adenokarzinome bei Ratten wurden durch Einsetzen von durch DMBA-induzierten Karzonomstücken unter die Haut gesunder ausgereifter weiblicher Ratten hervorgerufen. Ein Tumor, der bösartiges Wachstum zeigte, wurde für weitere Transplantationen ausgewählt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besaßen gute Affinitäten ge-

genüber Östrogen-Rezeptoren, wie mit Hilfe der Dextran-Holzkohle-Methode gemessen wurde. Die in Tabelle 1 wiedergegebenen Ergebnisse bedeuten folgendes:

Affinität            Konzentration von Verbindung, bei der 50 %  
Kompetition (Inhibition) mit  $^3\text{H}$ -Östradiol auftrat

|     |                                                                        |
|-----|------------------------------------------------------------------------|
| +++ | $10^{-6}\text{M}$ (Inhibition)- $10^{-7}\text{M}$ (schwache Affinität) |
| ++  | $10^{-5}\text{M}$ (Inhibition)- $10^{-6}\text{M}$ (schwache Affinität) |
| +   | $10^{-4}\text{M}$ (Inhibition)- $10^{-5}\text{M}$ (schwache Affinität) |
| ±   | $10^{-4}\text{M}$ keine deutliche Inhibition                           |

#### Tabelle 1

Beispiele für Östrogen-Rezeptor-Affinitäten bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen

#### Untersuchte Verbindung

| Nr. | Name                                                                                          | Affinität |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.  | (E)-2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten                                        | +++       |
| 2.  | (Z)-2-Cyclopentyl-1-(p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl)-1-phenyl-1-buten, Hydrochlorid     | ++(+)     |
| 3.  | (Z)-2-Cyclopentyl -1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl -1-buten                                      | ++(+)     |
| 4.  | 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenylbutan, Gemisch von Erythro- und Threodiastereomeren | +++       |

5. 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenylbutan, +++  
Erythro
  6. 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-  
butan, Threo +++
  7. 2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)-  
phenyl]-1-(p-hydroxyphenyl)-1-buten, +++  
(E) + (Z) Gem.
  8. (Z)-2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-diäthyl-2-amino-  
äthoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten, Citrat +++
  9. 3-Cyclopentyl-4-(p-hydroxyphenyl)-hexan +++
  10. (Z)-2-Cyclopentyl-1-[p-(N-methyl-2-aminoäthoxy)-  
phenyl]-1-phenyl-1-buten, Hydrochlorid +
  11. 2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)-  
phenyl]-1-(p-methoxyphenyl)-1-buten, Gem. von +  
(E) und (Z)-Isomeren
  12. 2-Äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)-1-pentanol +
- 

Die erfindungsgemäßen Verbindungen könnten als solche charakterisiert werden, die entweder östrogen oder antiöstrogen oder beides sein könnten und daneben eine inhibitorische oder synergistische Wirkung mit Medroxyprogesteron haben könnten.

Die östrogene Wirkung von erfindungsgemäßen Verbindungen, die anhand ihrer Fähigkeit gemessen wurde, das Gewicht des Uterus

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

unausgereifter Mäuse zu erhöhen, war gewöhnlich viel geringer als die von Östradiol, der positiven Kontrolle. Bei den Verbindungen 1, 2, 7 und 8 war die Wirkung dosisabhängig, d. h. sie nahm mit größerer Dosis zu. Bei einer Dosis von 0,5 mg/kg war die östrogene Wirkung von Verbindung 1, 7 und 8 jeweils 20 %, 74 % und 83 % geringer und bei einer Dosis von 5 mg/kg war die östrogene Wirkung von Verbindung 2 um 60 % geringer als die von 0,05 mg/kg Östradiol. Die Verbindungen 5 und 6 besaßen von sich aus keinerlei östrogene Wirkung.

Die meisten der Verbindungen besaßen eine antiöstrogene Wirkung, wie anhand ihrer Fähigkeit, die durch Östradiol induzierte Gewichtszunahme des Uterus unausgereifter Mäuse zu inhibieren, gemessen wurde. Die Verbindung 1 verursachte bei einer Dosis von 0,5 mg/kg eine 50%ige Inhibition der durch Östradiol induzierten Wirkung am Mäuseuterus. Verbindungen 2, 7 und 8 führten bei einer Dosis von 5 mg/kg zu einer Inhibition von 50 %, 48 % bzw. 30 %. Die Verbindungen 5 und 6 waren nicht antiöstrogen.

Die progestanen und antiprogestanen Wirkungen der Verbindungen wurden wie oben beschrieben gemessen. Durch Verbindung Nr. 2 wurde das Gewicht des Mäuseuterus um 49 % im Verhältnis zur Kontrolle reduziert, während Medroxyprogesteronacetat eine Verringerung von 40 % ergab. Zusammen mit Medroxyprogesteronacetat verabreicht zeigte es keine antiprogestanone Wirkungen, aber eine synergistische Wirkung konnte festgestellt werden. Verbindung 5 und Verbindung 6 besaßen keine progestanen Wirkungen, und es konnte eine leichte Inhibition der durch Medroxyprogesteronacetat erzeugten Wirkung festgestellt werden.

Die durch Verbindung Nr. 11 2-Cyclopentyl-1-[p-N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-(p-methoxyphenyl)-1-buten (Gemisch von E und Z Isomeren) hervorgerufene Verringerung des Mäuseuterusgewichtes konnte als nur auf ihrer progestanen Wirkung beruhend betrachtet werden. Alleine verabreicht führte sie zu einer Verringerung von 20 % bei einer Dosis von 0,5 mg/kg und zusammen mit Medroxyprogesteronacetat zu einer Verringerung von 67 % im Verhältnis zu den 40 %, die durch Medroxyprogesteronacetat allein erzielt wurden. Verbindung 7 besaß von sich aus keine progestanen Wirkungen, und es wurde eine deutlich von der Dosis abhängige antiprogestane Wirkung erzielt. Die durch Verbindung 8 alleine bei der geringsten untersuchten Dosis von 0,05 mg/kg erzielte Wirkung konnte als progestane angesehen werden, und es wurde eine Verringerung des Uterusgewichtes von 12 % hervorgerufen. Durch erhöhte Dosismengen wurde aber die östrogene Wirkung deutlich. Zusammen mit Medroxyprogesteronacetat verabreicht war weder Synergismus noch Inhibition von Medroxyprogesteronacetat festzustellen, und eine Verringerung von 16 % beim Gewicht des Mäuseuterus war gegenüber der Verringerung von 20 %, die durch Medroxyprogesteronacetat alleine hervorgerufen wurde, zu beobachten. Durch höhere Dosen wurde eine antiprogestane Wirkung erzielt.

Aus Tabelle 2 ist die östrogene antiöstrogene und progestane/antiprogestane Wirkung einiger der Verbindungen zu erkennen. Die Prozentangaben beziehen sich auf Erhöhung/Verringerung des Gewichts des Mäuseuterus.

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

Die Antitumorwirkungen der Verbindungen wurden in vitro gegenüber einer MCF-7 Human-Mamma-Adenokarzinom Zellreihe und in vivo gegenüber DMBA-induziertem Mamma-Adenokarzinom und transplantierbarem Mamma-Adenokarzinom bei Ratten getestet.

Ganz allgemein sei noch darauf hingewiesen, daß die erfindungsgemäße Verbindung eine akute Toxizität  $LD_{50}$  p.o. bei der Maus im Bereich von 1200 bis 2000 mg/kg der Testverbindungen aufweisen. Die klinische Dosierung für die orale Verabreichung liegt im Bereich von 10 bis 100 mg pro Tag und erwachsene Person.

Tabelle 2 Dosis der Verbindungen 0,5 mg/kg, wenn nichts anderes angegeben wird

## Verbindung Nr.

| verabreicht 2                                         | 11                                                                   | 5                                               | 6                                         | 7                                              | 8                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| alleine                                               | progestane<br>und östrogen-<br>ne Wirkung,<br>49 % Verrin-<br>gerung | progestan<br>20 % Ver-<br>ringerung             | weder östro-<br>gen noch<br>progestan     | weder östro-<br>gen noch<br>progestan          | leicht östro-<br>gen                                                                         |
| mit Östra-<br>diol 0,05<br>mg/kg                      | antiöstro-<br>gen<br>36 % Ver-<br>ringerung                          | weder<br>Synergis-<br>mus noch<br>Inhibition    | weder Syner-<br>gismus noch<br>Inhibition | weder Sy-<br>nergismus<br>noch In-<br>hibition | antiöstro-<br>gen 48 %<br>Verringe-<br>rung (5-<br>mg/kg)                                    |
| mit Medro-<br>xyprogeste-<br>ronacetat,<br>0,06 mg/kg | synergisti-<br>Wirkung<br>61 % Ver-<br>ringerung                     | synergist.<br>Wirkung<br>67 % Ver-<br>ringerung | leichte<br>Inhibition                     | leichte<br>Inhibi-<br>tion                     | deutliche<br>Inhibition<br>weder Synergis-<br>mus noch Inhibition,<br>16 % Verringe-<br>rung |

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

In Tabelle 3 sind die Antitumorwirkungen verschiedener Verbindungen dargestellt. Die Ergebnisse darin sind wie folgt angegeben:

| Wirkung | IC <sub>50</sub> = Konzentration von Verbindung, bei der eine Inhibition des Zellwachstums von 50 % festgestellt werden kann |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| +++     | $10^{-6} - 5 \times 10^{-6}$ M                                                                                               |
| ++      | $5 \times 10^{-6} - 10^{-5}$ M                                                                                               |
| +       | $10^{-5} - 5 \times 10^{-5}$ M                                                                                               |
| -       | $5 \times 10^{-5}$ M                                                                                                         |

Tabelle 3: Die Antitumorwirkungen bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen

| <u>Untersuchte Verbindung</u> | <u>Antitumorwirkung</u> |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1                             | +++                     |
| 2                             | ++                      |
| 3                             | +++                     |
| 4                             | +++                     |
| 5                             | +++                     |
| 6                             | +++                     |
| 7                             | +++                     |
| 8                             | +++                     |
| 9                             | ++(+)                   |
| 10                            | ++                      |
| 11                            | ++(+)                   |

Die Antitumorwirkung *in vivo* gegenüber DMBA-induzierten Mammakarzinomen wurde wie oben beschrieben untersucht. Bei einer Dosis von 10 mg/kg von Verbindung 1 wurde das Wachstum der Tumore in einem Ausmaß verlangsamt, daß die Größe der Tumore um 75 % gegenüber der Kontrolle zurückging und die Anzahl der Tumore abnahm. Verbindung 2 führte bei einer Dosis von 7,5 mg/kg zu einer Verringerung der Tumorgroße von 63 % im Verhältnis zur Kontrolle.

Die Wirkungen der oben erwähnten Verbindungen gegenüber transplantierbaren Mamma-Adenokarzinomen bei Ratten sind aus Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Wirkung bestimmter Verbindungen bei transplantierbaren Mamma-Adenokarzinom bei Ratten

| Untersuchte<br>Verbindung | Dosis, mg/kg |     | 10,0 | 20,0 | 40,0 |
|---------------------------|--------------|-----|------|------|------|
|                           | 1,0          | 5,0 |      |      |      |
| 1.                        | 80           | 77  | 58   | 64   | 40   |
| 2.                        | 82           | 87  | 69   |      |      |
| 11.                       | 87           | 87  | 50   |      |      |

Die Zahlen in Tabelle 4 beziehen sich auf relative Größen im Verhältnis zur Kontrolle, die 100 beträgt.

Die  $^1\text{H}$  NMR-Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$  auf einem Perkin-Elmer R 24A oder einem Bruker WP 80 DS Instrument unter Verwendung von TMS als internem Bezug gemessen (Chemische Verschiebungen in  $\delta$ , ppm). Die Buchstaben s, d, t und m werden zur Kennzeichnung eines Singulets, Dubletts, Tripletts oder Multipletts verwendet. Im gleichen Zusammenhang wird auch die Anzahl der Wasserstoffatome angegeben. Die vorgelegten  $^{13}\text{C}$ -NMR-

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

Spektren wurden mit Hilfe eines Bruker WP 80 DS bestimmt.

### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

$\alpha$ -Cyclopentyl-p-methoxybutyrophenon

$\alpha$ -Cyclopentyl-p-methoxyacetophenon (13,0 g, 0,06 Mol) wurde in trockenem DME (DME = Dimethoxyäthan) langsam zu der Suspension von NaH (8 g, 55 bis 60%ige Dispersion, 0,018 Mol) in trockenem DME unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre bei Raumtemperatur gegeben. Die Suspension wurde über Nacht gerührt. Es wurde Äthyljodid (27,7 g, 0,18 Mol) zugesetzt und das Rühren weitere zwei Stunden lang fortgesetzt. Eiswasser wurde vorsichtig zugegeben und die Wasserschicht mit Toluol extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingesampft, so daß 12,7 g (0,0052 Mol, 86 %) des Produktes gewonnen wurden.

<sup>1</sup>H-NMR: 0,80 (t, 3H), 0,9-2,5 (m, 11H), 3,22 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,94 (d, 2H), 7,97 (d, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR: 11,93 q, 24,82 t, 24,94 t, 25,07 t, 30,73 t, 31,33 t, 43,02 d, 52,46 d, 55,37 q, 113,70 d, 130,41 d, 131,87 s, 163,29 s, 203,40 s.

Beispiel 2 $\alpha$  -Cyclopentyl-p-hydroxybutyrophenon

Das Gemisch von 4,9 g (0,02 Mol)  $\alpha$  -Cyclopentyl-p-methoxybutyrophenon, 8,0 g (0,06 Mol) Aluminiumtrichlorid und 60 ml Benzol wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Es wurde verdünnte Salzsäure zugegeben, die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen. Das Produkt wurde mit 2 M Natriumhydroxid extrahiert. Die alkalische Lösung wurde angesäuert. Das Produkt wurde mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand 4,1 g (0,018 Mol, 88 %) wurde aus Petroläther auskristallisiert, Schmelzpunkt 75 - 78 °C.

<sup>1</sup>H-NMR: 0,81 (t, 3H), 0,9-2,4 (m, 11H), 3,25 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,94 (d, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR: 11,99 q, 24,79 t, 25,07 t, 30,88 t, 31,39 t, 43,17 d, 52,70 d, 115,67 d, 130,87 s, 131,08 d, 161,78 s, 205,91 s.

Beispiel 3

## 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-butanol

Es wurde ein Grignard-Reagens von 1,8 g (0,076 Mol) Magnesiumspänen und 11,7 g (0,075 Mol) Brombenzol in trockenem THF hergestellt. 5,75 g (0,025 Mol)  $\alpha$  -Cyclopentyl-p-hydroxybutyrophenon in trockenem THF wurden dem Reagens zugesetzt und anschließend wurde das Gemisch 2 Stunden lang unter Rückfluß gekocht.

Es wurde eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Das Produkt wurde mit Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und eingedampft und ergab 7,5 g (0,024 Mol, 96 %) des Produktes. Das Produkt wurde für den nachfolgenden Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. Bei dem Produkt handelte es sich um Erythro-Threo-Gemisch, das vorwiegend das Threo-Diastereomere enthielt.

$^1\text{H-NMR}$ : 0,70 und 0,75 (2t, 3H), 1-2,2 (m, 12H), 2,55 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 7,0-7,75 (m, 7H)

#### Beispiele 4 und 5

4-Cyclopentyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-hexanol und 4-Cyclopentyl-3-(p-hydroxyphenyl)-3-hexanol wurden nach der Verfahrungsweise von Beispiel 3 unter Verwendung von  $\alpha$ -Cyclopentyl-p-methoxybutyrophenon bzw.  $\alpha$ -Cyclopentyl-p-hydroxybutyrophenon und Äthylbromid als Ausgangsstoffe hergestellt.

#### Beispiel 4

4-Cyclopentyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-hexanol

$^1\text{H NMR}$ : 0,62 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 0,8 - 2,2 (m, 15H), 3,79 (s, 3H), 6,84 (d, 2H), 7,27 (d, 2H)

#### Beispiel 5

4-Cyclopentyl-3-(p-hydroxyphenyl)-3-hexanol

$^1\text{H NMR}$ : 0,64 (t, 3H), 0,97 (t, 3H), 0,8 - 2,2 (m, 15H), 6,80 (d, 2H), 7,20 (d, 2H) .

Beispiel 6

3-Cyclopentyl-4-(p-methoxyphenyl)hexan

1,1 g (4 mMol) 4-Cyclopentyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-hexanol wurden in einem sauren Medium, beispielsweise Essigsäure, in Gegenwart einiger Tropfen Methansulfonsäure unter Verwendung von 10 % Pd-C als Katalysator hydriert und ergaben 0,9 g (86 %) des öligen Produktes in Form eines Gemisches von Threo- und Erythro-Isomeren.

$^1\text{H}$  NMR: 0,6 - 1,0 (4t, 6H), 1,0 - 2,0 (m, 14H), 2,50 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,80 (d, 2H), 7,06 und 7,08 (2d, 2H)

Beispiel 7

3-Cyclopentyl-4-(p-hydroxyphenyl)hexan

wurde durch katalytische Hydrierung von 4-Cyclopentyl-3-(p-hydroxyphenyl)-3-hexanol in einem sauren Medium hergestellt.

$^1\text{H}$  NMR: 0,6 - 1,0 (4t, 6H), 1,0 - 2,0 (m, 14H), 2,50 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,74 (d, 2H), 7,01 und 7,03 (2d, 2H)

Beispiel 8

2-Cyclopentyl-1-(p-methoxyphenyl-1-phenyl-1-butanol

wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 3 unter Verwendung von  $\alpha$ -Cyclopentyl-p-methoxybutyrophenon und Brombenzol als Ausgangsstoffe hergestellt.

$^1\text{H}$ -NMR: 0,70 und 0,75 (2t, 3H), 1,0 - 1,3 (Komplex m, 12H), 2,56 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 6,79 (d, 2H), 7,0-7,7 (Komplex, 7 H)

$^{13}\text{C}$ -NMR: 15,53 q, 19,74 t, 24,40 t, 25,82 t, 27,70 t, 33,36 t, 40,81 d, 50,19 d, 55,13 q, 82,19 s, 113,46 d, 125,60 d, 125,96 d, 126,81 d, 127,81 d, 139,95 s, 147,43 s, 157,93 s.

#### Beispiel 9

2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-(p-methoxyphenyl)-1-butanol

wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 3 unter Verwendung von  $\alpha$ -Cyclopentyl-p-methoxybutyrophenon und p-(N,N-Dimethyl-2-aminoäthoxy)brombenzol als Ausgangsstoffe hergestellt.

Das Produkt wurde als Ausgangsmaterial für die Herstellung von 2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-p-methoxyphenyl-1-buten verwendet.

#### Beispiel 10

2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten

4,7 g (0,015 Mol) 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenylbutanol wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, 4 ml Trifluoressigsäure wurden tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, worauf es zur Trockne eingedampft wurde. Das Produkt wurde in Toluol gelöst und mit Wasser gewaschen. Es wurde verdünntes Natriumhydroxid zugesetzt, und das gebildete Natriumsalz des Produktes (3,5 g) wurde abfiltriert. Das Natriumsalz wurde in Toluol suspendiert, und es wurde verdünnte Salzsäure zur Freisetzung des Produktes von seinem Salz zugegeben. Die Toluollösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde fraktionell sehr sorgfältig aus Petroläther auskristal-

-31-

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

lisiert, um zuerst das E-Isomere und dann das Z-Isomere zu gewinnen. Der Schmelzpunkt des Z-Isomeren beträgt 111,5 - 112,5 und der des E-Isomeren 109 - 109,5 °C.

E-Isomeres:

<sup>1</sup>H-NMR: 0,87 (t, 3H), 1,2-1,9 (m, 8H), 2,09 (q, 2H), 2,5-3,0 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H)

<sup>13</sup>C-NMR: 15,23 q, 21,52 t, 25,64 t, 31,64 t, 44,14 d, 114,91 d, 125,78 d, 127,92 d, 128,99 d, 130,38 d, 136,59 s, 138,04 s, 142,86 s, 144,19 s, 153,57 s

Propionat Schmelzpunkt 65,6 - 67,5 °C

Benzoat Schmelzpunkt 134 - 136 °C

Z-Isomeres:

<sup>1</sup>H-NMR: 0,85 (t, 3H), 1,2-1,9 (m, 8H), 2,07 (q, 2H), 2,5-3,0 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5 H)

<sup>13</sup>C-NMR: 15,26 q, 21,52 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,05 d, 114,89 d, 125,81 d, 127,96 d, 129,11 d, 130,26 d, 136,62 s, 138,07 s, 142,73 s, 144,13 s, 153,60 s

In den Beispielen 11 und 12 wurde die Verfahrensweise von Beispiel 10 wiederholt, nur wurden die entsprechenden Butanole aus den Beispielen 8 und 9 anstelle von 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl)-1-phenylbutanol verwendet.

Beispiel 11

2-Cyclopentyl-1-(p-methoxyphenyl)-1-phenyl-1-buten

Das Z-Isomere konnte mit einer Reinheit von 92 % aus Methanol auskristallisiert werden, Schmelzpunkt 78 - 84 °C.

Reine E- und Z-Isomere wurden aus den entsprechenden Phenol-isomeren (von Beispiel 10) durch Methylierung mit Dimethylsulfat in Äthanollösung, die mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht worden war, unter Verwendung von Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Katalysator hergestellt. Der Schmelzpunkt des Z-Isomeren beträgt 88 - 90 °C und der des E-Isomeren 45 - 47 °C.

E-Isomeres:

<sup>1</sup>H-NMR: 0,88 (t, 3H), 1,1-1,8 (Kompl., 8H), 2,10 (q, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,0-7,5 Kompl., 5H)

<sup>13</sup>C-NMR: 15,28 q, 21,61 t, 25,66 t, 31,67 t, 44,17 d, 55,10 q, 113,46 d, 125,75 d, 127,90 d, 128,99 d, 130,17 d, 136,35 d, 138,22 s, 142,70 s, 144,22 s, 157,78 s

Z-Isomeres:

<sup>1</sup>H-NMR: 0,86 (t, 3H), 1,1-1,8 (Kompl., 8H), 2,07 (q, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0-7,5 (Kompl., 5H)

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

$^{13}\text{C}$ -NMR: 12,26 q, 21,61 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,08 d, 55,10 q, 113,4 d, 125,75 d, 127,96 d, 1269,11 d, 130,05 d, 136,35 s, 138,22 s, 142,58 s, 144,19 s, 157,78 s

#### Beispiel 12

2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-p-methoxyphenyl-1-buten (Gemisch von E- und Z-Isomeren)

$^1\text{H}$ -NMR: 0,86 (t, 3H), 1,2-1,8 (Kompl., 8 H), 2,08 (q, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,70 (t, 2H) darunter (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 6,79 (d, 4H), 7,04 und 7,06 (2d, 4H)

$^{13}\text{C}$ -NMR: 15,26 q, 21,58 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,14 d, 45,89 q, 55,10 q, 58,40 t, 65,96 t, 113,37 d, 113,98 und 114,07 d, 130,02 und 130,111 d, 136,71 und 136,77 s, 137,68 s, 142,49 s, 156,96 s, 157,66 s

#### Beispiel 13

2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-(p-hydroxyphenyl)-1-buten (Gemisch von E- und Z-Isomeren)

2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-(p-hydroxyphenyl)-1-butanol, das aus  $\alpha$ -Cyclopentyl-p-hydroxy-butyrophenon und p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)brombenzol nach der Verfahrensweise von Beispiel 3 hergestellt worden war, wurde in Äthanol in Gegenwart von Salzsäure dehydriert. Das Produkt wurde aus n-Hexan rekristallisiert, Schmelzpunkt 112 - 120 °C, und stellte sich als 1:1-Gemisch von E- und Z-Isomeren heraus.

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

$^1\text{H-NMR}$ : 0,843 und 0,853 (t, 3H), 1,1 - 1,8, (m, 8H), 2,079 (q, 2H), 2,383 (s, 6H), 2,779 (t, 2H), 4,038 (t, 2H), 6,68 (d, 4H), 6,8 - 7,1 (m, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ : 15,29 q, 21,58 q, 25,64 t, 31,67 t, 44,14 d, 45,41 q, 58,09 t, 65,15 t, 113,95 d, 115,16 und 115,22 d, 130,14 und 130,23 d, 135,74 s, 137,10 s, 142,25 s, 154,84 s, 156,60 s

#### Beispiel 14

2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-dimethyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten

1,2 g (4mMol) reines (E)- oder (Z)-Isomeres von 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten, 0,880 g (6 mMol) 2-Chlor-1-dimethylaminoäthanhydrochlorid, 48 mg TEBAG, 0,32 g (8 mMol) pulverisiertes Natriumhydroxid und 6 ml trockenes Toluol wurden 7 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, weitere 0,44 g 2-Chlor-1-dimethylaminoäthanhydrochlorid und 0,16 g Natriumhydroxid wurden zugegeben, und das Kochen unter Rückfluß wurde weitere 6 Stunden lang fortgesetzt. Es wurde Wasser zugegeben und die Toluolschicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, so daß 0,9 g (2,4 mMol, 62 %) Aminprodukt gewonnen wurden.

Z-Isomeres, Hydrochlorid Schmelzpunkt 212 -214 °C

$^1\text{H NMR}$  (freie Base): 0,855 (t, 3H), 1,1 - 1,8 (m, 8H), 2,069 (q, 2H), 2,302 (s, 6H), 2,68 (t + m, zusammen 3 H), 4,01 (t,

-35-

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

2H), 6,79 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,0 - 7,5 (m, 5 H)

$^{13}\text{C}$  NMR: 15,26 q, 21,71 t, 25,70 t, 31,73 t, 44,14 d,  
45,92 q, 58,49 t, 66,33 t, 114,22 d, 125,78 d, 127,96 d,  
129,14 d, 130,05 d, 136,56 s, 138,44 s, 142,70 s, 144,28 s,  
157,24 s

E-Isomeres, Hydrochlorid Schmelzpunkt 182 - 185 °C

$^1\text{H}$  NMR (freie Base): 0,870 (t, 3H), 1,1 - 1,8 (m, 8 H),  
2,093 (q, 2H), 2,316 (s, 6H), 2,69 (t + m, zusammen 3H),  
4,02 (t, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,0 - 7,5 (m, 5H)

#### Beispiel 15

(Z)-2-Cyclopentyl-1-[p-(N,N-diäthyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten

Die Verbindung wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 14 unter Verwendung von 2-Chlor-1-diäthylaminoäthanhydrochlorid als die Aminkomponente hergestellt. Citrat Schmelzpunkt 142 - 144 °C

$^1\text{H}$ -NMR (freie Base): 0,856 (t, 3H), 1,048 (t, 6H), 1,3 - 1,8 (m, 8H), 2,070 (q, 2H), 2,618 (q, 4H), 2,848 (t, 2H), darunter (m, 1H) 4,005 (t, 2H), 6,786 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,1 - 7,3 (5H)

$^{13}\text{C}$ -NMR: 12,02 q, 15,26 q, 21,61 t, 25,64 t, 31,67 t, 44,08 d, 47,92 t, 51,98 t, 66,60 t, 114,01 d, 125,75 d, 127,93 d,

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

129,11 d, 130,02 d, 136,35 s, 138,28 s, 142,55 s, 144,22 s,  
157,14 s

### Beispiel 16

(Z)-2-Cyclopentyl-1-[p-(N,-methyl-2-aminoäthoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten

2,92 g (1 mmol) (Z)-2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten, 2,1 g Kaliumcarbonat und 9,4 g (50 mmol) 1,2-Dibromäthan wurden 2 Tage lang in 25 ml 2-Butanon unter Rückfluß gekocht. Das Präzipitat wurde abfiltriert. Zu dem Filtrat wurde Äther gegeben und die Lösung mit 2 M Natriumhydroxid zur Entfernung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial gewaschen.

Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther verdampft und der Rückstand aus Methanol rekristallisiert. Die Ausbeute an 2-Cyclopentyl-1-[p-(2-bromäthoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten betrug 1,87 g (47 %).

$^1\text{H-NMR}$ : 0,856 (t, 3H), 1,1 - 1,8 (m, 8H), 2,069 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,591 (t, 2H), 4,239 (t, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7 - 7,3 (m, 5H)

400 mg (1 mmol) der obigen Bromverbindung wurde sechs Stunden lang in 16 ml 33%iger Methylamin-Äthanol-Lösung in einem Autoklaven auf 100 °C gehalten. Das Lösungsmittel wurde verdampft und das Amin wurde von einem Hydrobromidsalz durch

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

Toluol- 10 % Natriumcarbonat-Extraktion befreit. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Toluol wurde verdampft. Die Ausbeute betrug 320 mg (91,7 %). Der Schmelzpunkt des Hydrochloridsalzes betrug 192 - 194 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (freie Base): 0,856 (t, 3H), 1,0 - 2,0 (m, 8H), 2,070 (q, 2H), 2,488 (s, 3H), 2,944 (t, 2H) darunter bei 2,8 (m, 1H), 4,041 (t, 2H), 6,836 (d, 2H), 7,011 (d, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 5H)

<sup>13</sup>C-NMR: 15,26 q, 21,61 t, 25,67 t, 31,69 t, 36,21 q, 44,08 d, 50,89 t, 66,96 t, 114,07 d, 125,78 d, 127,96 d, 129,12 d, 130,08 d, 136,59 s, 138,22 s, 142,64 s, 144,16 s, 157,08 s

#### Beispiel 17

Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-methoxyphenyl)-3-phenylpropionat

Das Gemisch, das 14,6 g (0,069 Mol) p-Methoxybenzophenon und 14,8 g (0,076 Mol) Äthyl- $\alpha$ -brombutyrat in 20 ml trockenem Benzol und 20 ml trockenem Äther enthielt, wurde tropfenweise zu der warmen gerührten Suspension von 4,96 g (0,076 Mol) aktiviertem Zinkpulver in 10 ml trockenem Benzol und 10 ml trockenem Äther gegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Es wurde eiskalte 10%ige Schwefelsäure zugesetzt. Die organische Schicht wurde mit 5%iger Schwefelsäure, 5%igem Natriumcarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, so daß 19,4 g (0,059 Mol, 86 %) Produkt mit einem Schmelzpunkt von 106 - 115 °C gewonnen wurden, bei dem es sich um ein Gemisch von Erythro- und Threo-Diastereomeren handelt. Die Diastereomere konnten durch Auskristallisieren aus Petroläther angereichert werden.

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

### 1. Isomeres

$^1\text{H-NMR}$ : 0,86 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 1,2 - 2,1 (Kompl., 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 4,64 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,0 - 7,7 (Kompl., 7H)

### 2. Isomeres

$^1\text{H-NMR}$ : 0,87 (t, 3H), 1,06 (t, 3H), 1,2-2,1 (Komol. 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 4,63 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,0-7,7 (Kompl. 7H)

In den Beispielen 18 bis 20 wurde die Verfahrensweise von Beispiel 17 wiederholt, nur wurden anstelle von p-Methoxybenzophenon die entsprechenden Phenone verwendet.

### Beispiel 18

Äthyl-3-(p-benzyloxyphenyl)-2-äthyl-3-hydroxy-3-phenylpropionat, Schmelzpunkt 84 - 90 °C

### 1. Isomeres

$^1\text{H-NMR}$ : 0,87 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 1,4-2,2 (Kompl. 2H), 3,41 (dd, 1H), 4,03 (q, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,0-7,2 (Kompl., 12H)

### 2. Isomeres

$^1\text{H-NMR}$ : 0,86 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,4-2,2 (Kompl., 2H), 3,41 (dd, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 7,0-7,2 (Kompl., 12H)

Beispiel 19

Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-methoxyphenyl)pentanoat,  
Schmelzpunkt 64 - 70 °C

1. Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,64 (t, 3H), 0,92 (t, 3H), 0,94 (t, 3H), 1,45-2,2 (m, 4H), 2,82 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (q, 2H), 3,9 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,29 (d, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR: 7,63 q, 12,32 q, 13,90 q, 20,16 t, 31,97 t, 55,16 q, 56,13 d, 60,15 t, 77,10 s, 113,10 d, 126,78 d, 137,41 s, 158,26 s, 176,28 s

2. Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,64 (t, 3H), 0,73 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,45-2,2 (m, 4H), 2,65 (dd, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,26 (q, 3H), 6,86 (d, 2H), 7,27 (d, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR: 7,72 q, 12,11 q, 14,35 q, 20,95 t, 34,87 t, 55,16 q, 57,43 d, 60,64 t, 77,10 s, 113,34 d, 126,66 d, 135,02 s, 158,11 s, 177,03 s

Beispiel 20

Äthyl-3-(p-benzyloxyphenyl)-2-äthyl-3-hydroxypentanoat,  
Schmelzpunkt 62 - 72 °C nach Auskristallisation aus Petrol-  
äther.

19.4.1983

WP C 07 G/244 246

61 380/12/37

### 1. Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,64 (t, 3H), 0,89 (t, 3H), 0,91 (t, 3H), 1,5-2,2 (m, 4H), 2,81 (t, 1H), 3,84 (q, 2H), 3,9 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,2 - 7,6 (Kompl., 7H)

### 2. Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,63 (t, 3H), 0,73 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,5-2,2 (m, 4H), 2,65 (dd, 1H), 4,26 (q, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,2-7,6 (Kompl., 7H)

### Beispiel 21

Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-hydroxyphenyl)-3-phenylpropionat

8,0 g (0,020 Mol) Äthyl-3-(p-benzyloxyphenyl)-2-äthyl-3-hydroxy-3-phenylpropionat wurden in Äthanollösung unter Verwendung von Palladium-Holzkohle als Katalysator hydriert und ergaben 6,0 g (96 %) des Produktes mit einem Schmelzpunkt von 46 - 53 °C

<sup>1</sup>H-NMR: 0,86 und 0,88 (2t, 3H), 1,10 und 1,05 (2t, 3H), 1,2-2,2 (Komplex, 2H), 3,41 (dd, 1H), 4,05 und 4,01 (2q, 2H), 4,6 (b, 1H), 5,5 (b, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,0-7,6 (Kompl., 7H)

### Beispiel 22

Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-hydroxyphenyl)pentanoat

Dieses wurde ähnlich durch katalytische Hydrierung von Äthyl-

3-(p-benzyloxyphenyl)-2-äthyl-3-hydroxypentanoat hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR: 0,64 (2t, 3H), 0,95 und 0,73 (2t, 3H von den beiden Diastereomeren), 0,95 und 1,33 (2t, 3H), 1,4-2,2 (Kompl., 4H), 2,85 (t) und 2,64 (dd, 1H), 3,89 und 4,16 (2q, 2H), 6,77 und 6,80 (2d, 2H), 7,22 (d, 2H)

#### Beispiel 23

Äthyl-2-äthyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-phenylpropenoat

7,3 g (0,02 Mol) Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-methoxyphenyl)-3-phenylpropionat wurden in 150 ml Chloroform unter Verwendung von Trifluoressigsäure als Katalysator (siehe Beispiel 10) dehydriert und ergaben 6,7 g (93 %) Produkt, bei dem es sich um ein Gemisch von E- und Z-Isomeren handelte.

#### E-Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,87 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (q, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0-7,3 (m, 5H)

#### Z-Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,98 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 5H)

Beispiel 24

Äthyl-2-äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)-3-phenylpropenoat

wurde in ähnlicher Weise (Beispiel 10) durch Dehydrierung von Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-hydroxyphenyl)-3-phenylpropionat hergestellt. Das andere Isomere (E) konnte auf 90 % rein durch Rekristallisation aus Methanol angereichert werden. Schmelzpunkt 173 - 175 °C.

E-Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,88 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 3,93 (q, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 5H)

Z-Isomeres

<sup>1</sup>H-NMR: 0,99 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 2,36 (q, 2H), 4,02 (q, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H)

Beispiel 25

2-Äthyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol

1,04 g (30 mMol) LiAlH<sub>4</sub> wurden in 25 ml trockenem Äther suspendiert. 1,38 g (30 mMol) trockenes Äthynol und Äther wurden vorsichtig zu dieser Suspension gegeben. 16 ml dieses Reaktionsmittels wurden in 2-ml-Portionen in Abständen von 1 Stunde zu einer gerührten Lösung von 1,86 g (6 mMol) Äthyl-2-äthyl-3-(p-methoxyphenyl)-3-phenylpropenoat in 16 ml trockenem Äther gegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde vorsichtig Eiswasser zugesetzt, und die ausgefällten Aluminiumsalze wurden abfiltriert. Die Wasserschicht wurde

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

mit Äther extrahiert. Die zusammengenommenen Ätherlösungen wurden getrocknet und eingedampft und ergaben 1,24 g (4,6 mmol, 77 %) des öligen Produktes in Form eines Gemisches von E- und Z-Isomeren.

$^1\text{H-NMR}$ : 1,06 und 1,08 (2t, 3H), 1,5 (b, 1H), 2,25 und 2,30 (2q, 2H), 3,766 und 3,773 (2s, 3H), 4,21 und 4,17 (2s, 2H), 6,80 und 6,82 (2d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H)

#### Beispiel 26

(E)-2-Äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol wurde durch Reduktion des entsprechenden Esters von Beispiel 24 durch  $\text{LiAlH}_4$  (siehe Beispiel 25) hergestellt. Schmelzpunkt 112 - 116 °C.

$^1\text{H NMR}$ : 1,07 (t, 3H), 2,0 (s, 2H), 2,30 (q, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,8 - 7,5 (m, 5H)

#### Beispiel 27

Äthyl-2-äthyl-3-(p-methoxyphenyl)pentanoat

10,7 g (0,038 Mol) Äthyl-2-äthyl-3-hydroxy-3-(p-methoxyphenyl)-pentanoat wurden in Essigsäurelösung (88 ml) in Gegenwart von Methansulfonsäure (7 Tropfen) unter Verwendung von 10 % Pd-C als Katalysator hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Das Produkt wurde in Methylenchlorid gelöst, mit verdünntem Kaliumcarbonat und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des

Lösungsmittels wurden 9,5 g (97 %) des Produktes in Form eines Gemischs von Erythro- und Threo-Diastereomeren gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ : 0,65, 0,70, 0,74, 0,89, 0,98 und 1,30 (6t, 9H, 3 Methylgruppen der beiden Diastereomere), 1,2-2,0 (Kompl., 4H), 2,2-2,8 (Kompl., 2H), 3,77 und 3,79 (2s, 3H), 3,85 und 4,20 (2q, 2H), 6,79 und 6,83 (2d, 2H), 7,06 (d, 2H)

#### Beispiel 28

2-Äthyl-3-(p-methoxyphenyl)-1-pentanol

wurde durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion in trockenem Äther von Äthyl-2-äthyl-3-(p-methoxyphenyl)pentanoat gewonnen.

$^1\text{H-NMR}$ : 0,71, 0,73, 0,90 und 0,94 (4t, 6H), 1,1-2,0 (Kompl. 5H), 2,52 (m, 1H), 3,42 und 3,64 (2m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,08 (d, 2H)

#### Beispiel 29

2-Äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)-1-pentanol

wurde in ähnlicher Weise durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von Äthyl-2-äthyl-3-(p-hydroxyphenyl)pentanoat als ein Gemisch von Erythro- und Threo-Diastereomeren gewonnen und durch Chromatographie auf Silicagel zur Gewinnung eines viskosen halbfesten Produktes gereinigt

$^1\text{H-NMR}$ : 0,69, 0,72, 0,90 und 0,93 (4t, 3H), 1,0-2,0 (Kompl., 5H), 2,1-2,7 (m, 1H), 3,46 und 3,68 (2m, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,99 (d, 2H)

Beispiel 30

2-Cyclopentyl-1-(p-methoxyphenyl)-1-phenylbutan

wurde durch katalytische Hydrierung in Äthanol von (Z, E) 2-Cyclopentyl-1-(p-methoxyphenyl)-1-phenyl-1-buten unter Verwendung von 10 % Pd-C als Katalysator hergestellt. Das Produkt war ein Gemisch von Threo- und Erythro-Isomeren.

$^1\text{H NMR}$ : 0,688 und 0,703 (2t, 3H), 1,0 - 2,0 (m, 11H), 2,20 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,0 - 7,5 (m, 5H)

Beispiel 31

2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenylbutan

wurde in ähnlicher Weise durch katalytische Hydrierung in Äthanol von 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ : 0,681 und 0,694 (2d, 3H), 1,0 - 2,0 (m, 11H), 2,20 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,0 - 7,5 (m, 5H)

Reine Erythro- und Threo-Isomere konnten durch Hydrierung der reinen Z- bzw. E-Isomere des Ausgangsmaterials gewonnen werden.

-46-

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

Beispiel 32

2-Cyclopentyl-1-(p-allyloxyphenyl)-1-phenyl-1-buten

2,92 g (10 mmol) E- oder Z-Isomeres von 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten in trockenem DME wurden unter einer Stickstoffatmosphäre zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid in DME gegeben (0,6 g 50 - 60%ige Dispersion, aus der das Öl durch Waschen mit trockenem DME entfernt worden war). Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurden 1,44 g (12 mmol) Allylbromid zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Eiswasser wurde zugesetzt. Die Wasserschicht wurde mit Äther extrahiert, und die zusammengenommenen organischen Schichten wurden mit verdünntem Natriumhydroxid und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels betrug der Rückstand 3,1 g. Im Falle des E-Isomeren wurde das halbfeste Produkt durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt. Das Z-Isomere wurde durch Rekristallisation aus Methanol gereinigt, Schmelzpunkt 82 - 84 °C.

E-Isomeres:

<sup>1</sup>H NMR: 0,875 (t, 3H), 1,2-1,9 (m, 8H), 2,095 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15-5,60 (m, 2H), 5,8-6,3 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H).

Z-Isomeres:

<sup>1</sup>H NMR: 0,855 (t, 3H), 1,2-1,9 (m, 2H), 2,060 (q, 2H), 2,75

(m, 1H), 4,48 (m, 2H), 5,15-5,60 (m, 2H), 5,80-6,30 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,0-7,3 (m, 5H).

### Beispiel 33

2-Cyclopentyl-1-[p-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten

wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 32 unter Verwendung von Epichlorhydrin als das O-Alkylierungsmittel hergestellt. Das E-Isomere wurde durch Chromatographie über Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR: 0,870 (t, 3H), 1,1-1,8 (m, 8H), 2,114 (q, 2H), 2,55-3,00 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,75-4,30 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 5H).

Das Z-Isomere wurde aus Methanol rekristallisiert, Schmelzpunkt 79 - 82 °C.

<sup>1</sup>H NMR: 0,853 (t, 3H), 1,1-1,8 (m, 8H), 2,074 (q, 2H), 2,55-2,95 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,75-4,30 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 5H).

### Beispiel 34

2-Cyclopentyl-1-[p-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]-1-phenyl-1-buten

19.4.1983

WP C 07 C/244 246

61 380/12/37

wurde von reinem E- oder Z-Isomeren von 2-Cyclopentyl-1-(p-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-buten und 3-Chlor-1,2-propandiol in 2-Butanon unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base hergestellt (siehe Beispiel 16). Im Falle des E-Isomeren wurde das halbfeste Produkt durch Chromatographie über Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt.

$^1\text{H}$  NMR: 0,868 (t, 3H), 1,1 - 1,8 (m, 8H), 2,09 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,98 (m, 2H) darunter (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 5H)

Das Z-Isomere wurde als Petroläther rekristallisiert, Schmelzpunkt 89 - 91 °C

$^1\text{H}$  NMR: 0,858 (t, 3H), 1,1 - 1,8 (m, 8H), 2,07 (q, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), darunter (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,0 - 7,4 (m, 5H)

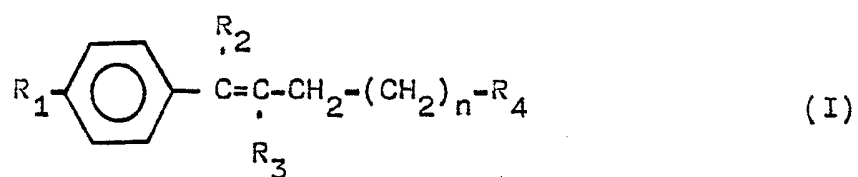
14. 9. 83

61 380 12

- 49 -

### Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

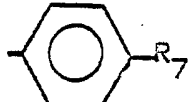


worin

$\text{R}_1$  Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyloxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, Methoxymethoxy, Äthoxymethoxy oder

$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ | \\ -\text{O}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m-\text{N}-\text{R}_6 \end{array}$  ist, worin einer der Reste  $\text{R}_5$  oder  $\text{R}_6$  Wasserstoff ist oder  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind, die gleich oder unterschiedlich sein können, oder die  $-\text{NR}_5-\text{R}_6$ -Gruppe für ein stickstoffhaltiges 5- bis 7-gliedriges heterozyklisches Radikal steht, und

$m$  1 oder 2 ist;

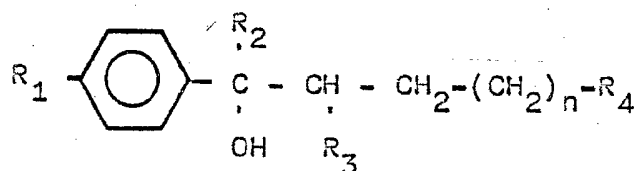
$\text{R}_2$  ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder 

ist, worin  $\text{R}_7$  die gleiche Bedeutung wie  $\text{R}_1$  hat, mit der Ausnahme, daß  $\text{R}_7$  und  $\text{R}_1$  nicht gleichzeitig das gleiche darstellen können;  $\text{R}_3$  ein Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyclopentyl oder Hydroxycyclopentyl ist;  $\text{R}_4$  Wasserstoff oder Hydroxy ist und  $n$  0 bis 3 ist, unter der

Voraussetzung, daß, wenn  $R_4$  Wasserstoff ist, dann sind  $R_2$  und  $R_3$  nicht gleichzeitig niederes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

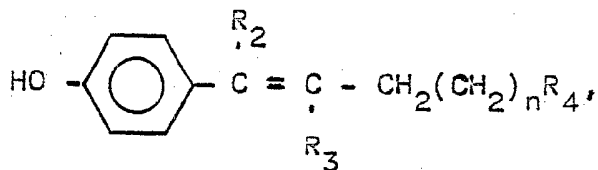
und ihrer nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester, gekennzeichnet durch

a) Dehydrierung einer Verbindung der Formel



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die oben erläuterte Bedeutung haben oder worin  $R_1$  und /oder  $R_4$  Schutzgruppen enthalten, die entfernt werden, um eine Verbindung der Formel (I) zu gewinnen;

b) O-Alkylierung der entsprechenden Phenolverbindung der Formel

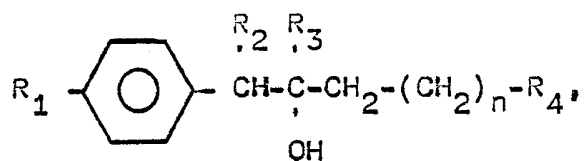


worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die oben erläuterte Bedeutung haben oder worin  $R_4$  eine Schutzgruppe enthält, die unter basischen Bedingungen mit einem Alkyl- oder einem Benzyl-halogenid der Formel  $R_8X$ , worin  $R_8$  niederes Alkyl, Benzyl, 2,3-Dihydroxypropyl, Alkoxyalkyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl oder substituiertes Aminoalkyl ist und  $X$  Halogen ist,

- 51 -

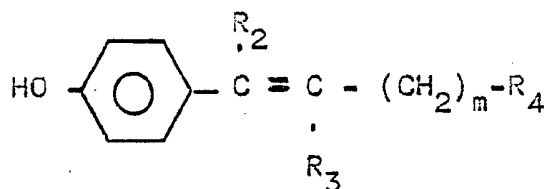
entfernt werden kann, um eine Verbindung der Formel (I) zu gewinnen;

c) Dehydrieren einer Verbindung der Formel

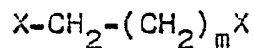


worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $n$  die oben erläuterte Bedeutung haben oder worin  $R_1$  und/oder  $R_4$  Schutzgruppen enthalten, die entfernt werden, um eine Verbindung der Formel (I) zu gewinnen.

2. Verfahren nach Punkt 1b, gekennzeichnet dadurch, daß eine Phenolverbindung der Formel

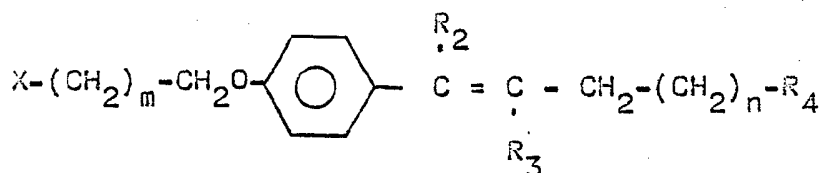


mit einem Dihalogenalkan der Formel



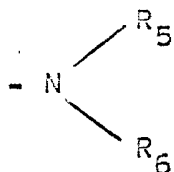
alkyliert wird;

worin  $m$  die oben erläuterte Bedeutung hat, um ein p-Halogenalkoxyphenylalkan der Formel

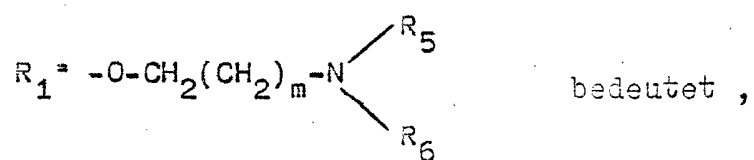


52  
- 51a -

zu gewinnen, wonach X durch eine primäre oder sekundäre Amino-Gruppe



worin  $\text{R}_5$  und  $\text{R}_6$  die oben erläuterte Bedeutung haben, ersetzt wird, um eine Verbindung der Formel (I), worin



zu erhalten.