



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 649 526 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 93/06

// A 61 K 31/135

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	2118/82	㉗ Inhaber:	Egyt Gyogyszervegyészeti Gyar, Budapest X (HU)
㉔ Anmeldungsdatum:	06.04.1982		
㉓ Priorität(en):	07.04.1981 HU 893/81	㉘ Erfinder:	Magdanyi, Laszlo, Dr., Budapest XI (HU) Hutak, Antal, Budapest VIII (HU) Szatmari, Ede, Budapest II (HU) Simonyi, Istvan, Dr., Budapest VIII (HU) Halmos, Jozsef, Budapest XVI (HU) Nemere, Ferenc, Budapest XI (HU)
㉔ Patent erteilt:	31.05.1985		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	31.05.1985	㉙ Vertreter:	Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en.**

⑤⑦ Ein neues Verfahren zur Herstellung des (Z)-Isomeren von 1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en aus dem Gemisch der (Z)- und (E)-Isomeren wird aufgezeigt. Das (Z)-Isomere findet in der Heilkunde zur Behandlung von Brustkrebs Verwendung.

Das Verfahren geht vom Isomergemisch aus und führt über Salzbildung, Kristallisieren des Säureadditionssalzes des (Z)-Isomeren, Freisetzen des (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-ens aus dem Salz und gewünschtenfalls vorgenommenes Umsetzen zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz zum Endprodukt. Für die Erfindung ist charakteristisch, dass zur Salzbildung Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid verwendet und das erhaltene (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en-(dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid)-Salz aus einem organischen Lösungsmittelmedium umkristallisiert wird.

Das Verfahren gestattet es, das pharmakologisch wertvolle (Z)-Isomere ohne fraktionierte Kristallisation aus dem Isomergemisch abzutrennen. Die Ausbeute des Verfahrens ist besser als die der bisher bekannten Verfahren, und ausserdem ist das erhaltene Produkt reiner.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en und seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze aus dem Gemisch der (Z)- und (E)-Isomeren durch Salzbildung, Kristallisieren des Säureadditionssalzes des (Z)-Isomeren, Freisetzen des (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-ens aus dem Salz und gewünschtenfalls vorgenommene Umsetzung zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Salzbildung Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid verwendet und das erhaltene (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en-(dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid)-Salz aus einem organischen Lösungsmittelmedium umkristallisiert.

2. Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 auf ein Isomergemisch, das durch Umsetzen von Natrium-2-(dimethylamino)-äthylat mit 1,2-Diphenyl-1-(p-fluorphenyl)-but-1-en bei 170 bis 180 °C und anschliessendes Eingiessen des Reaktionsgemisches in Eiswasser und Filtrieren erhalten wurde.

3. Anwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein aus Äthanol umkristallisiertes Isomergemisch verwendet wird.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en und seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze aus dem Gemisch der (Z)- und (E)-Isomeren durch Salzbildung, Kristallisieren des Säureadditionssalzes des (Z)-Isomeren, Freisetzen des (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-ens aus dem Salz und gewünschtenfalls vorgenommene Umsetzung zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz.

Das (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en (Tamoxifen) finden in der Heilkunde zur Behandlung von Brustkrebs Verwendung.

Die ungarischen Patentschriften Nr. 151 747 und 154 086 betreffen die Herstellung des Gemisches der (Z)- und (E)-Isomeren und enthalten lediglich einen Hinweis darauf, dass die Isomeren durch fraktionierte Kristallisation der Zitratsalze voneinander getrennt werden können. Das Beispiel 9 der ungarischen Patentschrift Nr. 151 747, in welchem diese Trennung erwähnt wird, gibt keine ausführliche Lehre zur Trennung der Isomeren.

In der ungarischen Patentschrift Nr. 172 948 ist ein Verfahren beschrieben, gemäss welchem das pharmakologisch wertvolle (Z)-Isomer unmittelbar hergestellt werden kann, indem man (Z)-1,2-Diphenyl-1-(p-halogen-phenyl)-but-1-en und 2-(Dimethylamino)-äthanol miteinander umsetzt. Die Unwirtschaftlichkeit des Verfahrens ist offensichtlich, da die Isomeren des (Z)- und (E)-1,2-Diphenyl-1-(p-halogenphenyl)-but-1-en voneinander getrennt werden müssen, was problematischer ist als die Trennung der Isomeren des Endproduktes.

Die in den ungarischen Patentschriften Nr. 151 747 und 154 086 beschriebenen Verfahren gestatten auch bei mehrfacher fraktionierter Kristallisation keine derart saubere Trennung der Tamoxifen-Isomeren, dass ein weniger als 1% (E)-Isomer enthaltendes (Z)-Isomer erhalten werden könnte. Auch sind die Umkristallisationsarbeitsgänge mit beträchtlichen Substanzverlusten verbunden und erfordert den Einsatz beträchtlicher Lösungsmittelmengen.

Gemäss der ungarischen Patentschrift Nr. 172 948 werden die Salze des Isomergemisches – im allgemeinen das Hydrochlorid – aus wässrig-saurem Medium kristallisiert. Bei diesem Verfahren sind grosse Volumina Lösungsmittel erforderlich, was für die industrielle Ausführung nachteilig ist. Die Ausbeute der Isomertrennung beträgt bei diesem Verfahren 80–83%.

Ziel der Erfindung war es, ein von dem (Z)- und (E)-Isomergemisch des Tamoxifens ausgehendes, auch in industriellem Massstabe wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung des (Z)-Isomers zu schaffen.

Es wurde nun gefunden, dass das (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en und seine physiologisch verträglichen Säureadditionssalze in 85–88%iger Ausbeute aus dem Gemisch der (Z)- und (E)-Isomeren durch Salzbildung, Kristallisieren des Säureadditionssalzes des (Z)-Isomeren, Freisetzen des (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-ens aus dem Salz und gewünschtenfalls vorgenommene Umsetzung zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz gewonnen werden kann, wenn man zur Salzbildung Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid verwendet und das erhaltene (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en-(dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamino)-Salz aus einem organischen Lösungsmittelmedium umkristallisiert.

Es ist für den Fachmann überraschend, dass das (Z)-Tamoxifen-(dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid)-Salz nach seiner Bildung aus organischen Lösungsmitteln praktisch vollständig ausfällt, während das (E)-Tamoxifen-(dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid)-Salz in Lösung bleibt und auf diese Weise die Salze der beiden Isomeren in einem einzigen Kristallisationsschritt im wesentlichen quantitativ voneinander getrennt werden können. Das aus dem Salz freigesetzte (Z)-Tamoxifen enthält als Verunreinigung höchstens 0,5% (E)-Isomer. Auf Grund der bekannten Verfahren hätte der Fachmann erwarten müssen, dass das mit Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid gebildete Salz des Isomergemisches zur Trennung der Isomeren ebenfalls mehrfach fraktioniert kristallisiert werden muss.

In eigenen Experimenten wurde versucht, ein aus 16,6% (E)-Isomer und 83,4% (Z)-Isomer bestehendes Gemisch durch Salzbildung mit unterschiedlichen organischen Säuren, mit Weinsäure und verschiedenen Weinsäurederivaten und anschliessende fraktionierte Kristallisation aus Isopropanol aufzutrennen. Die zur Salzbildung verwendeten Carbonsäuren, ferner die Zusammensetzung und der Schmelzpunkt der erhaltenen Produkte sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

Carbonsäure	Der Gehalt des Produktes an		Schmp., °C
	(E)-Isomer	(Z)-Isomer	
Mandelsäure	17,0%	83,0%	130
Camphersulfonsäure	Salz des Tamoxifens nicht abtrennbar		
Di-(p-tolyl)-d-weinsäure	Salz des Tamoxifens nicht abtrennbar		
d-Weinsäure	16,5%	83,5%	147
Dibenzoyl-d-weinsäure	13,6%	86,4%	120
Dibenzoyl-d-weinsäure-semiamid	16,7%	83,3%	125

Wie aus der Tabelle ersichtlich, bieten die unterschiedlichen Carbonsäuren und Weinsäure samt ihren experimentell erprobten Derivaten keine Möglichkeit zur Auftrennung des

Isomergemisches, und die Zusammensetzung des durch Kristallisation gewonnenen Produktes entspricht praktisch der Zusammensetzung des Ausgangsisomergemisches. In manchen Fällen war das Salz des Tamoxifens nicht abtrennbar.

Erfindungsgemäss werden die Salzbildung aus dem Isomergemisch und die Kristallisation des (Z)-Isomersalzes in einem organischen Lösungsmittelmedium vorgenommen. Als Lösungsmittel werden zweckmässig aliphatische Alkohole, zum Beispiel Äthanol, Isopropanol, n-Butanol, oder Ester, wie Äthylacetat und n-Butylacetat oder Gemische der aufgeführten Lösungsmittel verwendet. Die Salzbildung wird zweckmässig bei Temperaturen von 20–80 °C, vorzugsweise bei etwa 50 °C, vorgenommen, während zur Förderung der Kristallausscheidung zweckmässig auf 0–10 °C gekühlt wird.

Das zur Salzbildung verwendete Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid kann zum Beispiel gemäss der österreichischen Patentschrift Nr. 206 433 hergestellt werden.

Aus dem mit Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid gebildeten Salz des (Z)-Isomers kann die Base in an sich bekannter Weise freigesetzt und gewünschtenfalls zu einem physiologisch verträglichen Säureadditionssalz umgesetzt werden. Die Herstellung des Citratsalzes ist bevorzugt.

Gemäss einer bevorzugten Variante des erfindungsgemässen Verfahrens geht man von einem Isomergemisch aus, das durch Umsetzen von Natrium-2-(dimethylamino)-äthylat und 1,2-Diphenyl-1-(p-fluorphenyl)-but-1-en bei 170–180 °C, anschliessendes Eingiessen des Reaktionsgemisches in Eiswasser und Filtrieren erhalten wurde. Das im wässrigen Medium festgewordene und neutral gewaschene Produkt wird vorzugsweise von den bei der Kondensation gebildeten, nicht definierten Nebenprodukten durch Umkristallisieren aus Äthanol gereinigt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt enthält 75–85% (Z)-Isomer und 15–25% (E)-Isomer.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist einfach in der Ausführung und ermöglicht es, das Gemisch der (Z)- und (E)-Isomeren mit einer Ausbeute von 85–88% aufzutrennen.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Herstellung des Gemisches aus (Z)- und (E)-Isomer

Zu 1850 g Dimethylamino-äthanol werden innerhalb von 3 Stunden 260 g metallisches Natrium gegeben, wobei die Temperatur 105 °C nicht überschreiten darf. Es dauert etwa 3 Stunden, bis sich alles gelöst hat.

Die Lösung wird auf unter 80 °C gekühlt und mit 1690 g 1,2-Diphenyl-1-(p-fluorphenyl)-but-1-en versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch bei 175 °C 4,5 Stunden lang gerührt und dann unter 100 °C gekühlt. Das Gemisch wird in das Gemisch von 2 kg Eis und 2 Liter Wasser einfließen gelassen, wobei die Temperatur zwischen 40 und 50 °C zu halten ist. Das festgewordene, feinkörnige Produkt wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen.

2158 g etwa 25% Feuchtigkeit enthaltendes 1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en werden erhalten, das 60–70% (Z)-Isomer und 30–40% (E)-Isomer enthält.

Die aus Äthanol umkristallisierte Substanz beginnt bei 85 °C zu schmelzen und enthält 75–85% (Z)-Isomer und 15–25% (E)-Isomer.

Der Gehalt des Gemisches an (Z)- und (E)-Isomer wurde gaschromatographisch bestimmt. 1 µl einer mit Chloroform bereiteten 1%igen Lösung wurde bei 190 °C in den Gaschromatograph dosiert. Die Säule des Chromatographen war 1500 mm lang, wies einen Durchmesser von 4 mm auf und war mit OV-1 gefüllt. Das Gerät wurde mit einer Geschwindigkeit von 2 °C/min auf 250 °C aufgeheizt. Die Retentions-

zeit des (Z)-Isomers wurde mit 26 min, die des (E)-Isomers mit 27 min bestimmt.

Beispiel 1

85 kg des auf die beschriebene Weise hergestellten, 65% (Z)-Isomer enthaltenden Isomergemisches werden bei 50 °C in 300 Liter n-Butylacetat gelöst. Getrennt davon werden 100 kg Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid in 300 l n-Butylacetat gelöst. Die Lösung wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann mit der ersten Lösung vereinigt. Das Gemisch wird bei etwa 50 °C 30 Minuten lang gerührt und dann langsam mit Wasserkühlung auf 20 °C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit n-Butylacetat gewaschen und bei 60 °C getrocknet.

Die erhaltenen 99 kg (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en-(dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid (Schmp.: 134–138 °C) werden in 200 Liter Methanol gelöst. Die Lösung wird mit Aktivkohle geklärt und dann filtriert. Das Filtrat lässt man innerhalb von 30 Minuten in ein Gemisch aus 800 Liter Wasser, 15 kg konzentriertem Ammoniak und 0,2 kg Evanat® (Fettalkoholsulfat-natriumsalz) einfließen. Die Kristallsuspension wird 8 Stunden lang gerührt, dann filtriert, und die Kristalle werden mit Wasser gewaschen. Die Kristalle werden anschliessend in Methanol suspendiert, abfiltriert und dann getrocknet.

48,5 kg (88%) (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en werden erhalten, das bei 95–99 °C schmilzt. Das aus Methanol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 97–100 °C, sein Gehalt an (E)-Isomer ist geringer als 0,5%.

Die Menge des (E)-Isomers wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie unter Verwendung einer mit Silikagel gefüllten, 250 mm langen Säule eines Innendurchmessers von 2,6 mm bei 35 °C vorgenommen. Eluiert wurde mit einem Gemisch aus 99,4 Vol.-% Acetonitril und 0,6 Vol.-% 1%iger Ammoniaklösung. Die Strömungsgeschwindigkeit des Eluiermittels betrug 1,0 ml/min, und detektiert wurde mit UV-Licht der Wellenlänge 237 nm.

Der Gehalt des Produktes an (E)-Isomer wurde mit der Methode der Standardaddition bestimmt.

Beispiel 2

Aus 85 kg 75% (Z)-Isomer enthaltendem Isomergemisch wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise das Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid-Salz gebildet und aus dem abgetrennten Salz des (Z)-Isomers die Base freigesetzt. 54 kg (85%) reines (Z)-Isomer werden erhalten, welches höchstens 0,5% (E)-Isomer enthält.

Beispiel 3

85 kg 84% (Z)-Isomer enthaltendes Isomergemisch werden auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise zum Dibenzoyl-d-weinsäure-semi-dimethylamid-Salz umgesetzt, statt n-Butylacetat wird jedoch als Lösungsmittel Isopropanol verwendet. Aus dem abgetrennten Salz des (Z)-Isomers wird die Base freigesetzt. 61,5 kg (86%) reines (Z)-Isomer werden erhalten. Die Substanz enthält weniger als 0,5% (E)-Isomer.

Beispiel 4

28 g (Z)-Isomer werden bei 40 °C in 76 ml Aceton gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren 17,5 g Citronensäurehydrat in 90 ml Aceton gegeben (die Lösung wurde vorher auf 40 °C erwärmt). Die Kristallsuspension wird auf 0–5 °C gekühlt, dann werden die Kristalle abfiltriert und mit Aceton gewaschen. 37 g (84,5%) (Z)-1,2-Diphenyl-1-[p-(2-dimethylamino-äthoxy)-phenyl]-but-1-en-citrat werden erhalten, das bei 144–147 °C schmilzt.