

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 824 B

(21) A bejelentés száma: 5630/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 10. 28.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 37 36 682.3 1987. 10. 29. DE

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 217/18

(40) A közzététel napja: 1990. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1991. 04. 28.

(72) Feltalálók:

WOSCHINA, Axel, Poing,
dr. GRILL, Helmut, Vaterstatten (DE)

(73) Szabadalmaz:

KLINGE PHARMA GmbH, München (DE)

(54) **Eljárás transz-1,1,2-trifenil-but-1-én-származékok előállítására**

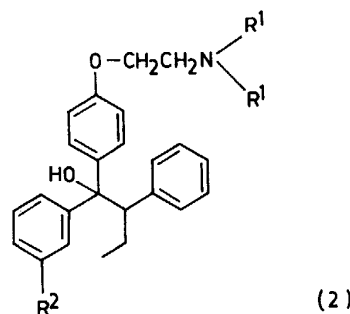
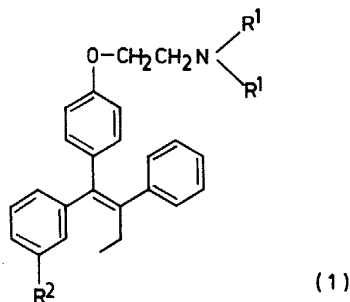
(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű transz-1,1,2-trifenil-but-1-én-származékok – a képletben

R¹ jelentése metil- vagy etilcsoport és

R² jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport – előállítására.

A találmányra jellemző, hogy a (2) általános képletű karbinolt – a képletben R¹ és R² jelentése a már megadott – erősen sósavas vagy kénsavas közegben szerves oldószer kizárásával melegítik és a kapott terméket ismert módon feldolgozzák.



A leírás terjedelme: 3 oldal, 2 rajz

HU 202 824 B

A találmány tárgya új eljárás transz-1,1,2-trifenil-but-1-én-származékok előállítására.

Az utóbbi években számos trifenil-butén-származékot írtak le, amelyek antiösztrogén tulajdonságuk alapján alkalmasak a hormontól függő emlőrák kezelésére (R. Sutherland és V. C. Jordan, „Nonsteroidal Antiestrogens” Academic Press, 1981).

A kezelések kezdetén az 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-transz-1,2-difenil-but-1-ént alkalmazták, amely időközben tamoxifen (INN) néven lett ismert.

Az 1,1,2-trifenil-but-1-én-származékok szintézisé-nél a (2) általános képletű karbinol diasztereomer dehidratálási lépésénél az (1) és (3) általános képletű geometriai izomer olefinek [cisz/transz- illetve E/Z-alakok) válnak ki keverék formájában. A reakciót az a) reakcióvázlát mutatja.

Mivel a klinikai alkalmazás során csak a hatásos izomer használható fel, szükség volt arra, hogy a kiváló izomerelegyből a tiszta transz-izomert izolálják. Ezt eddig költséges, veszteségekkel járó eljárásokkal, így frakcionált kristályosítással vagy kromatográfiásan végezték [1 013 907 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás, 4 536 516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, 0 054 168 számú európai szabadalmi leírás, G. R. Bedford és D. N. Richardson, Nature 212, 733-734 (1966); P. Sohár et al, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 100, 69-74 (1979); D. W. Robertson és J. A. Katzenellenbogen J. Org. Chem. 47, 2387-2393 (1982); P. C. Ruenitz et al, J. Med. Chem. 25, 1056-1060 (1982); R. D. Armstrong, J. Chromatogr. 414, 192-196 (1987)].

A tamoxifen előállításánál a kitermelést először úgy növelték, hogy az eddig értéktelen, a cisz-alakban feldúsult anyalág-frakciót a transz-alakú vegyületté alakították. Mint a 0 127 128 számú európai szabadalmi leírásból ismert, a cisz-alak erősen sósavas közegben megemelt hőmérsékleten átalakítható a transz-alakká.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az (1) általános képletű transz-1,1,2-trifenil-but-1-én-származékok előállítása lényegesen egyszerűsíthető. Azt tapasztaltuk, hogy a (2) általános képletű karbinolszármazékok meghatározott körülmények között egy lépésben az (1) általános képletű transz-olefinekké alakíthatók. Így az eddig ismert előállítási eljárások szerinti lépések kiküszöbölhetők, mégpedig

a) a diasztereomer karbinolok dehidratálása után kapott cisz/transz izomerelegyből izolálása, b) a transz-alakú vegyület elválasztása kristályosítással vagy kromatográfiásan és

c) a cisz-alakban feldúsult anyalág-frakciók visszai-merizálása.

A találmány szerinti eljárásban a (2) általános képletű karbinolokat szerves oldószer nélkül sósavval vagy kénsavval megemelt hőmérsékleten közvetlenül az (1) általános képletű transz-olefinekké alakítjuk. Ilyen körülmények között a (3) általános képletű cisz-olefinek képződése gyakorlatilag nem megy végbe.

A (2) általános képletű karbinolokat az (1) általános képletű transz-olefinekké előnyösen 50-60 °C hőmérsékleten alakítjuk át. A sósavat és a kénsavat megemelt hőmérsékleten, előnyösen 12-16 óráig, legalább azonban 10 óráig hagyjuk hatni. A példákban a „rész” kifejezés tömegrészt jelent.

A következő példákkal találmányunkat mutatjuk be:

1. példa

1 rész 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-1,2-difenil-bután-1-olt 10 rész 50 térf.%-os kénsav-oldatba keverünk be és a kapott szuszpenziót 14 órán át intenzíven keverjük 55 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtjük és hozzáadunk 2,5 rész jeget és 12,5 rész tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott terméket felvesszük etil-acetátban és a szerves fázist többször vízzel mossuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,9 rész anyag marad vissza, amely 94% 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-transz-1,2-difenil-but-1-ént (nagy nyomású folyadékkromatográfiásan meghatározva) tartalmaz. Acetonból való átkristályosítás után op.: 98 °C, tisztaság: 99,4% (nagy nyomású folyadékkromatográfiásan meghatározva).

2. példa

1 rész 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-1,2-difenil-bután-1-olt 6 rész 32 tömeg%-os sósav-oldatba keverünk be és a kapott szuszpenziót 16 órán át intenzíven keverés közben 52 °C hőmérsékleten melegítjük. A kapott reakcióelegyet lehűtjük és hozzáadunk 2 rész vizet és 6 rész tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A kapott terméket felvesszük etil-acetátban és a szerves fázist többször vízzel mossuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,97 rész anyag marad vissza, amely 96% 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-transz-1,2-difenil-but-1-ént (nagy nyomású folyadékkromatográfiásan meghatározva) tartalmaz.

Metanol/víz elegyből való átkristályosítás után op.: 96-98 °C, tisztaság 99,7% (nagy nyomású folyadékkromatográfiásan meghatározva).

3. példa

1 rész 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenil-bután-1-olt bekeverünk 9 rész 50 térf.%-os kénsav-oldatba és a kapott szuszpenziót 15 órán át intenzíven keverés közben 52 °C hőmérsékleten melegítjük. A kapott reakcióelegyet lehűtjük és hozzáadunk 3 rész jeget és 12 rész tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A terméket felvesszük diklór-metánban és a szerves fázist többször vízzel mossuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,9 rész anyag marad vissza, mely 90% 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-transz-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenil-but-1-ént (nagy nyomású folyadékkromatográfiásan meghatározva) tartalmaz. Etanolból való átkristályosítás után op.: 164 °C, tisztaság 99,5% (nagy nyomású folyadékkromatográfiásan meghatározva).

4. példa

1 rész 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenil-bután-1-olt bekeverünk 6 rész 37 tömeg%-os sósav-oldatba és a kapott szuszpenziót 16 órán át intenzíven keverés közben 50 °C hőmérsékleten melegítjük. A kapott reakcióelegyet lehűtjük és hozzáadunk 3 rész jeget és 4 rész tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A terméket felvesszük diklór-metánban és a szerves fázist többször vízzel mossuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,85 rész anyag marad vissza, amely 93% 1-[4'-(2-dimetil-amino-etoxi)-fenil]-transz-1-(3'-hidroxifenil)-

-2-fenil-but-1-ént (nagy nyomású folyadékkromatográfián meghatározva) tartalmaz. Etanolból való átkristályosítás után op.: 164 °C, tisztaság 99,6% (nagy nyomású folyadékkromatográfián meghatározva).

kristályosítás után op.: 130 °C, tisztaság 99,5% (nagy nyomású folyadékkromatográfián meghatározva).

5

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

5. példa

1 rész 1-[4'-(2-diethyl-amino-etoxi)-fenil]-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenil-bután-1-olt 8 rész 37 tömeg%-os sósav-oldatba keverünk be és a kapott szuszpenziót 15 órán át intenzív keverés közben 52 °C hőmérsékletre melegítjük. A kapott reakcióelegyet elhűtjük és hozzáadunk 4 rész jeget és 5 rész tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. A terméket felvesszük diklór-metánban és a szerves fázist többször vízzel mosuk. A szerves oldószert vákuumban eltávolítjuk, így 0,95 rész anyag marad vissza, amely 95% 1-[4'-(2-diethyl-amino-etoxi)-fenil]-transz-1-(3'-hidroxifenil)-2-fenil-but-1-ént (nagy nyomású folyadékkromatográfián meghatározva) tartalmaz. Izopropanolból való át-

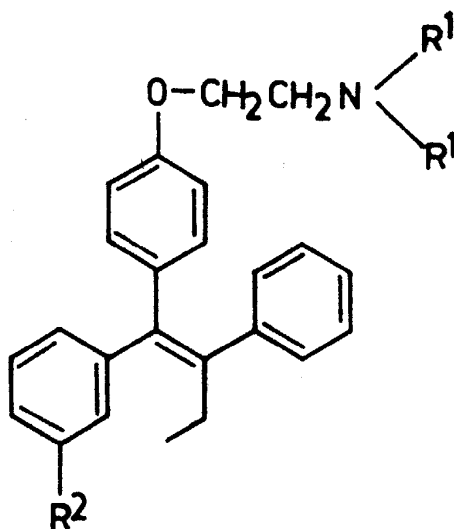
1. Eljárás az (1) általános képletű transz-1,1,2-trifenil-but-1-én-származékok – a képletben

R¹ jelentése metil-vagy etilcsoport és

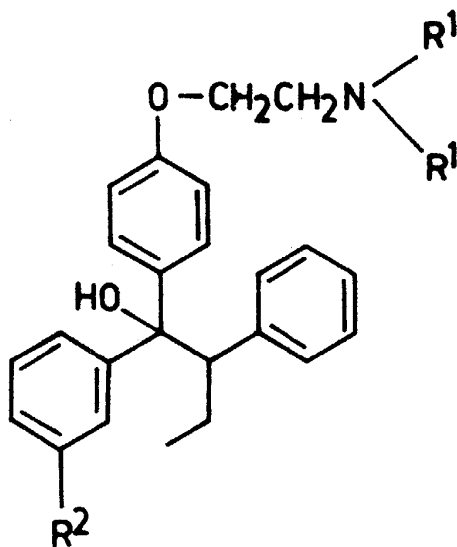
10 R² jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (2) általános képletű karbinolt – a képletben R¹ és R² jelentése a tárgyi körben megadott – erősen sósavas vagy kénsavas közegben

15 szerves oldószer kizárásával melegítjük és a kapott terméket ismert módon feldolgozzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy legalább 25 tömeg%-os, előnyösen 32–37 tömeg%-os sósav-oldatot és legalább 40 tömeg%-os, előnyösen 45–50 tömeg%-os kénsav-oldatot alkalmazunk.

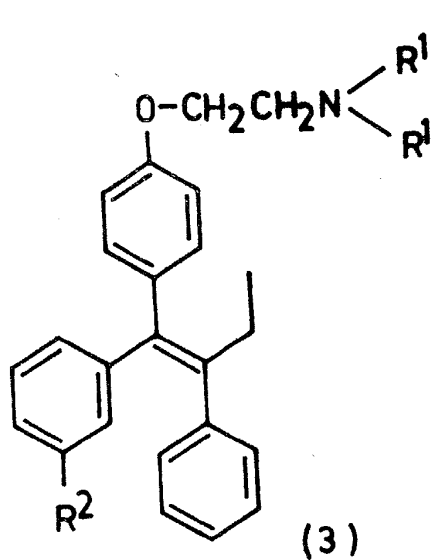
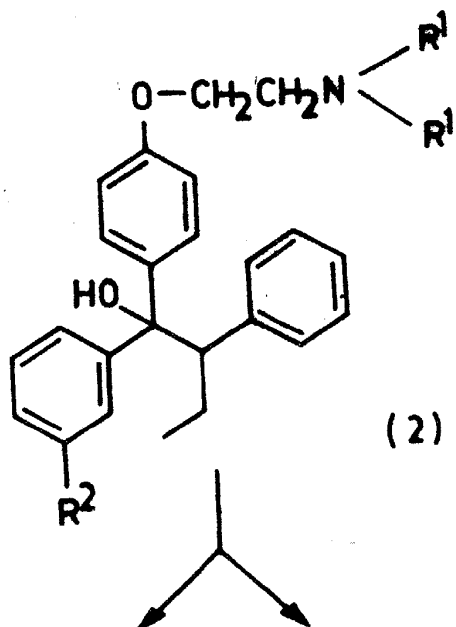


(1)

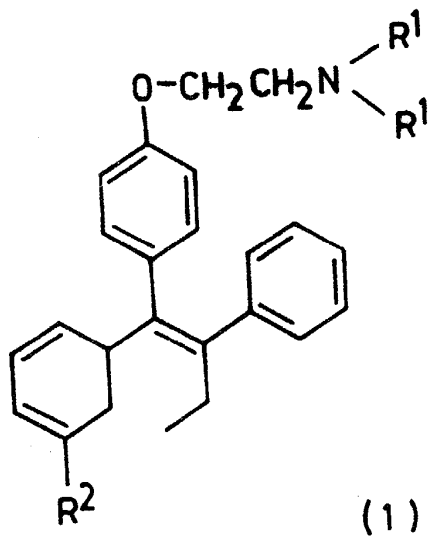


(2)

a) reakcióvázlat



(cis-forma)



(transz-forma)

$R^1 = -CH_3, -CH_2CH_3$; $R^2 = -H, OH$

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Szvoboda Gabriella osztályvezető
Babits – Magyar Amerikai Kiadó Rt., Szekszárd