



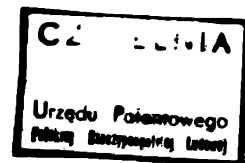
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.02.77 (P. 195824)

Pierwszeństwo: 05.02.76 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 07.11.77

Opis patentowy opublikowano: 30.05.1981



Int. Cl.² C07C 93/06

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Egipt Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych trójfenyloalkenów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych trójfenyloalkenów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają takie same lub różne grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla lub wraz z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą grupę heterocykliczną, zawierającą ewentualnie poza atomem azotu również inny heteroatom, a R_3 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, ich soli i izomerów Z i E.

Związki o ogólnym wzorze 1 są znane ze swoich właściwości przeciwestrogennych. Jeden z nich, Z-1,2-dwufenylo-1- {p-2 [2- (dwumetyloamino) -etoksy] -fenylo} -buten-1, czyli tamoxifen znany z węgierskich opisów patentowych nr nr 151747 i 154086, był stosowany również w celach terapeutycznych pod nazwą Nolvadex[®] do leczenia nowotworów sutka, zależnych od systemu hormonalnego.

W wymienionych węgierskich opisach patentowych podano dwa różne sposoby syntetyzowania związków tego typu, nie wskazując jednak wydajności poszczególnych etapów tych procesów. Według jednego z tych procesów, opisanego w przykładzie 2 węgierskiego opisu patentowego nr 151747 mieszaninę izomerów Z i E 1,2-dwufenylo-1- (p-hydroksyfenylo) propenu-1 alkiluje się chlorkiem 2- (dwumetyloamino) -etylu i wyodrębnia się cytrynian Z i E-1,2-dwufenylo-1 {p- [2- (dwumetyloamino) etoksy] -fenylo} -propenu-1. Związek wyjściowy wytwarza się w trzech etapach: α -metylodezyksybenzoinę poddaje się działaniu reagenta Grignarda, otrzymanego z bromku p-metoksyfenyłu, a następnie otrzymany 1,2-dwufenylo-1- (p-metoksyfenylo) -propanol-1 odwadnia się kwasem

2

i otrzymany 1,2-dwufenylo-1- (p-metoksyfenylo)-propen-1 rozkłada się przez rozszczepienie eterowe.

Według drugiej metody, opisaniej w przykładzie 9 węgierskiego opisu patentowego nr 151747, 1,2-dwufenylo-1- {p- [2- (dwumetyloamino) -etoksy] -fenylo} -butanol-1 odwadnia się kwasem i otrzymuje się mieszaninę izomerów Z i E 1,2-dwufenylo-1- {p- [2- (dwumetyloamino) -etoksy] -fenylo} -butenu-1. Izomery te rozdziela się następnie na drodze frakcjonowanej krystalizacji ich cytrynianów. Również w tym przypadku związek wyjściowy wytwarza się w trzech etapach: rozszczepia się wiązanie eterowe α -etylo-4-metoksydezyksybenzoiny, otrzymaną α -etylo-4-hydroksydezyksybenzoinę 0-alkiluje się chlorkiem 2- (dwumetyloamino) -etylu, a następnie poddaje się reakcji ze związkiem Grignarda, otrzymanym z bromobenzenu.

W węgierskim opisie patentowym nr 154086 opisano rozdzielanie izomerów związków o ogólnym wzorze 1 i ich soli. Proces można prowadzić zarówno na drodze frakcjonowanej krystalizacji z rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników, jak i chromatografii.

Technikę wymienionych poprzednio odmian syntezy i wydajności poszczególnych etapów procesu badano w odniesieniu do tamoxifenu, leku o wybitnej skuteczności terapeutycznej i stwierdzono, że znane sposoby nie mogą być stosowane w skali przemysłowej z powodu wad technicznych i niskiej wydajności poszczególnych etapów procesu, takich jak reakcja rozszczepienia eterowego i 0-alkilowanie. Wadę tę pogłębia duża skłonność do polimeryzacji chlorku 2- (dwumetyloamino) -etylu, związku, którym trudno się posługiwać.

Usiłowano wycelminować te braki opracowując metodę opisaną w opisie patentowym RFN DOS nr 2252879. Zgodnie z tą metodą tanoxifen otrzymuje się w końcowym etapie syntezy przez odczyszczenie cyjanowodoru z 2- p-[2-(dwumetyloamino)-etoksy]-fenylo-2,3-dwufenylo-waleronitrylu, po którym następuje rozdzielanie izomerów. Proszę zauważyć, że N,N-dwumetyloformamidzie z amidkiem sodu, izomer Z wydziela się z mieszaniny reakcyjnej z wydajnością 3,9%, a podczas rozdzielania w ciekłym amoniaku przy użyciu amidku potasu wydajność wynosi 9,4%. Związek wyjściowy otrzymuje się z α -(4-toksylakso)-fenyloacetonitrylu, również w trzech etapach: przez działanie fenolem, alkilowanie otrzymanego α -(p-hydroksy-fenylo)-fenyloacetonitrylu chlorkiem 2-(dwumetyloamino)-etylu, przy czym otrzymuje się α -[p-[2-(dwumetyloamino) etoksy]-fenylo]-fenyloacetonitryl, który poddaje się reakcji z 1-chloro-1-fenylopropanem i otrzymuje się odpowiedni waleronitryl. Stosowanie tego procesu w praktyce jest trudne, głównie z powodu wad technicznych ostatniego etapu, czyli użycia amidku potasu lub sodu, ciekłego amoniaku i temperatury -40°C , a ponadto ze względu na niską wydajność kilku etapów syntezy.

Sposób według wynalazku wytwarzania pochodnych trójfenyloalkenów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ich soli i izomerów Z i E polega na poddaniu reakcji izomeru Z lub E albo mieszaniny tych izomerów halogenku arylowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, z pochodną aminoetanolu o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom wodoru lub atomu metalu alkalicznego, korzystnie sodu lub potasu. Na temat alkoksylowania halogenków 2-fenyloetylofenylowych brak doniesień literaturowych, a więc powyższy sposób alkoksylowania związków o ogólnym wzorze 2 jest metodą całkowicie nową.

Na podstawie danych z literatury (Methoden der organischen Chemie VI) 3, 75, G. Thieme, Verlag, Stuttgart (1965); Saul Patai, The Chemistry of Ether Linkage, John Wiley and Sons, London-New York-Sydney (1967) (str. 450) nie można oczekiwać korzystnego przebiegu reakcji, ponieważ halogenki aromatyczne mogą ulec reakcji wymiany na grupę alkoksylową jedynie w obecności silnie wychwytywającej elektrony grupy lub grup w pozycji 0-lub p-, takiej jak grupa nitrowa, grupa kwasu sulfonowego, grupa nitrylowa lub grupa karboksylowa.

W przeciwieństwie do tego, w sposobie według wynalazku obecność grupy 2-fenyloetylowej w pozycji p- powoduje mniejszą stabilność rozkładu elektronów w pierścieniu aromatycznym. W związku z tym przeprowadzenie tej reakcji było zaskakujące.

Stwierdzono, że wśród halogenków arylowych o ogólnym wzorze 2 chlorki i bromki reagują z aminoalkoholami o ogólnym wzorze 3 w temperaturze $160-200^{\circ}\text{C}$ w ciągu 5-150 godzin, a fluorki w temperaturze $110-170^{\circ}\text{C}$ w ciągu 2-40 godzin.

Spośród halogenków najlepsze są fluorki nie tylko ze względu na wyższą reaktywność, ale także ze względu na selektywność przy przeprowadzaniu omawianej reakcji. Dalszą zaletą pochodnych fluoru jest to, że na skutek wyższej reaktywności tworzenie eteru może zachodzić również w niższych temperaturach, a zatem można uniknąć transjomeryzacji izomerów geometrycznych, która zależy od temperatury. Na przykład, prowadząc reakcję przy użyciu pochodnej fluorowej Z lub E o ogólnym wzorze 2 w tem-

peraturze poniżej 170°C otrzymuje się odpowiedni, homogeniczny izomer o ogólnym wzorze 1 z wydajnością 80-85%.

W sposobie według wynalazku stosuje się sole metali alkalicznych, na przykład sole sodu lub potasu związku o ogólnym wzorze 3 w ilości co najmniej równomolowej, korzystnie w nadmiarze. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, korzystnie w nadmiarze pochodnej alkoholowej o ogólnym wzorze 3, w którym M oznacza atom wodoru lub w rozpuszczalnikach bezprotonowych, takich jak dwumetylosulfotlenek, N,N-dwumetyloacetamid lub trój-(dwumetyloamid) kwasu fosforowego. Jeżeli do reakcji nie bierze się poszczególnych izomerów związku o ogólnym wzorze 2, to otrzymuje się mieszaninę izomerów produktu.

Stwierdzono, że rozdzielanie izomerów może być przeprowadzone z większą wydajnością niż podana w węgierskim opisie patentowym nr 154086 (krystalizacja z rozpuszczalnika organicznego lub rozdział chromatograficzny), jeżeli mieszaninę soli otrzymanych związków, korzystnie ich halogenków, na przykład chlorowodorów podda się frakcjonowanej krystalizacji z wodnego roztworu kwasu tworzącego tę sól. W ten sposób potrzebny izomer może być wydzielony w czystej postaci z wydajnością 80-83%.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się z doskonałą wydajnością przez odwodnienie kwasem 1,2-dwufenylo-1-(p-chlorowcofenylo)-alkanoli-1, otrzymanych w wyniku reakcji α -alkilodeksozbenzoiny z bromkiem 4-chlorowcofenylo-magnezowym.

Zaletą sposobu według wynalazku jest znalezienie sposobu wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 w procesie zawierającym mniej etapów, prostszym technicznie i dającym wyższą wydajność niż znane dotychczas sposoby. Dalszą zaletą jest możliwość otrzymania dowolnego izomeru wytwarzanego związku bezpośrednio z wyodrębnionego izomeru związku wyjściowego o ogólnym wzorze 2. Ponadto wydajność rozdzielania mieszaniny izomerów, na przykład frakcjonowanej krystalizacji związków w postaci soli z roztworu wodnego jest wyższa, a zatem uzysk produktu jest korzystniejszy niż w sposobach znanych.

Sposób według wynalazku jest dokładniej zilustrowany w następujących przykładach.

Przykład I. W 71,20 g (0,8 mola) bezwodnego 2-(dwumetyloamino)-etanolu rozpuszcza się 9,20 g (0,4 mola) sodu, roztwór chłodzi się, łączy z 72,66 g (0,2 mola) 1,2-dwufenylo-1-(p-bromofenylo)-butenu-1 i miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze 200°C . Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, rozcieńcza 500 ml wody i poddaje się ekstrakcji 1000 ml eteru, a następnie warstwę wodną poddaje się dalszej ekstrakcji eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą do czasu zubożenia. Otrzymany wyciąg eterowy poddaje się ekstrakcji 1200 ml 0,5 n roztworu kwasu solnego. Z warstwy wodnej oddziela się wytrącony chlorowodorek Z-1,2-dwufenylo-1-[p-[2-(dwumetyloamino)-etoksy]-fenylo]-butenu-1, przemywa się go wodą i suszy pod obniżonym ciśnieniem pięciotlenkiem fosforu. Otrzymuje się 8,40 g (10,3%) produktu o temperaturze topnienia $190-193^{\circ}\text{C}$. Zasadę uwalnia się z soli działając nadmiarem 1,0 n roztworu wodorotlenku sodu z wydajnością 7,50 g (10,1%); temperatura topnienia $96-98^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. W 17,80 g (0,2 mola) bezwodnego 2-(dwumetyloamino)-etanolu rozpuszcza się 2,3 g (0,1 mola) sodu, roztwór chłodzi się, łączy z 16,0 g (0,05 mola) 1,2-dwufenylo-1-(p-chlorofenylo)-butenu-1 i miesza się w ciągu 20 godzin w temperaturze 190°C . Mieszaninę

reakcyjną chłodzi się, rozkłada się eterem w sposób podany w przykładzie I i poddaje się ekstrakcji eterem. Roztwory eterowe przemywa się do chwili zubożenia, suszy siarczanem sodu, odsąca i nasycza gazowym chlorowodorem. Wytrąconą mieszaninę izomerów w postaci chlorowodoru odsąca się przy użyciu ssawki, przemywa eterem, suszy i kilkakrotnie krystalizuje z rozcieńczonego roztworu (0,06—0,6%) kwasu solnego. Z otrzymanych 1,94 g (9,50%) chlorowodoru Z-1,2-dwufenylo-1- {p-[2-(dwumetyloamino)-etoksy]-fenylo} -butenu-1 uwalnia się zasadę przez zmieszanie go z 1,0 n roztworem wodorotlenku sodu, przy czym otrzymuje się 1,73 g (9,30%) produktu o temperaturze topnienia 96—98°C.

Przykład III. W 53,40 g (0,6 mola) bezwodnego 2-(dwumetyloamino) -etanolu rozpuszcza się 6,90 g (0,3 mola) sodu, roztwór chłodzi się, łączy z 45,40 g (0,15 mola) 1,2-dwufenylo-1-(p-fluorofenylo)-butenu-1 i miesza się w ciągu 2—2,5 godziny w temperaturze 170°C. Ochłodzony roztwór rozcieńcza się 500 ml wody i poddaje się ekstrakcji 1500 ml czterochloru węgla, który dodaje się porcjami. Połączone warstwy organiczne przemywa się wodą do chwili zubożenia, a następnie suszy. Przesączony roztwór w czterochloru węgla nasycza się gazowym chlorowodorem. Wytrąconą mieszaninę izomerów chlorowodoru 1,2-dwufenylo-1- {p-[2-(dwumetyloamino) -etoksy]-fenylo} -butenu-1 odsąca się przy użyciu ssawki i suszy pod obniżonym ciśnieniem pięciotlenkiem fosforu. Otrzymuje się 51,0 g (82,5%) produktu o temperaturze topnienia 164—167°C. Mieszaninę izomerów chlorowodoru krystalizuje się kilkakrotnie z 0,06% roztworu kwasu solnego, przy czym oddziela się sól izomeru Z. Otrzymuje się 26,5 g (42,7%) produktu o temperaturze topnienia 190—192°C. Po rozpuszczeniu chlorowodoru w małej ilości metanolu miesza się ten roztwór z 1,0 n roztworem kwasu solnego. Wytrącony Z-1,2-dwufenylo-1- {p-[2-(dwumetyloamino)-etoksy]-fenylo} -butenu-1 odsąca się, przemywa wodą i suszy chlorkiem wapnia, przy czym otrzymuje się 23,0 g (41,4%) produktu o temperaturze 96—98,5°C.

Przykład IV. W 3,66 g (0,4 mola) bezwodnego 2-(dwumetyloamino)-etanolu rozpuszcza się 0,46 g (0,02 mola) sodu, roztwór chłodzi się, łączy z 3,02 g (0,01 mola) Z-1,2-dwufenylo-1-(p-fluorofenylo) -butenu-1 i miesza się w ciągu 8 godzin w temperaturze 150°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, rozkłada małą ilością wody i poddaje się ekstrakcji czterochlorkiem węgla. Warstwę organiczną przemywa się wodą do chwili zubożenia, suszy i usuwa rozpuszczalnik na drodze destylacji. Krystaliczną pozostałość suszy się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 3,05 g (82,0%) Z-1,2-dwufenylo-1- {p-[2-(dwumetyloamino)-etoksy]-butenu-1 o temperaturze topnienia 96,5—98°C.

Przykład V. W 15,5 g (0,12 mola) bezwodnej N-[2-(hydroksyetylo)] -piperydiny rozpuszcza się w 1,38 g (0,06 mola) sodu, roztwór chłodzi się, łączy z 9,06 g (0,03 mola) mieszaniny izomerów 1,2-dwufenylo-1-(p-fluorofenylo)-butenu-1 i miesza się 2 godziny w temperaturze 170°C. Postępując w sposób podany w przykładzie III otrzymuje się 13,0 g (98%) mieszaniny izomerów 1,2-dwufenylo-1- [p-(2-piperydynoetoksy) -fenylo] -butenu-1 o temperaturze topnienia 136—140°C.

W wyniku kilkakrotnej krystalizacji mieszaniny izomerów chlorowodorów z rozcieńczonego roztworu kwasu solnego i uwodornieniu zasady otrzymuje się 5,26 g (42,3%)

Z-1,2-dwufenylo-1- [p-(2-piperydynoetoksy) -fenylo] -butenu-1 o temperaturze topnienia 112—113°C.

Przykład VI. W 5,24 g (0,04 mola) bezwodnej N-[2-(hydroksyetylo)] -morfoliny rozpuszcza się 0,46 g (0,02 mola) sodu, roztwór chłodzi się, łączy z 3,02 g (0,01 mola) Z-1,2-dwufenylo-1-(p-fluorofenylo)-butenu-1 i miesza się 8 godzin w temperaturze 150°C. Postępując w sposób podany w przykładzie IV otrzymuje się 3,44 g (83,5%) Z-1,2-dwufenylo-1- [p-(2-morfolinoetoksy)-fenylo] -butenu-1 o temperaturze topnienia 131—133°C.

Przykład VII. Mieszaninę 17,40 g (0,12 mola) bezwodnego 2-(dwuizopropylamino) -etanolu i 60 ml bezwodnego trój/dwumetyloamidu kwasu fosforowego ogrzewa się z 2,30 g (0,10 mola) sodu w temperaturze 100—120°C do chwili całkowitego rozpuszczenia. Po połączeniu mieszaniny reakcyjnej z 24,20 g (0,08 mola) 1,2-dwufenylo-1-(p-fluorofenylo) -butenu-1 miesza się ją w ciągu 10 godzin w temperaturze 160°C. Ochłodzony roztwór rozcieńcza się wodą, poddaje się ekstrakcji eterem, a następnie połączone roztwory eterowe przemywa się wodą, do chwili zubożenia i suszy nad siarczanem sodu. W wyniku nasycania przesączonego roztworu gazowym chlorowodorem wytrąca się 33,2 g (71,7%) mieszaniny izomerów chlorowodoru 1,2-dwufenylo-1- {p-[2-(dwuizopropylamino)-etoksy] -fenylo} -butenu-1, który oddziela się. Mieszaninę krystalizuje się w sposób podany w przykładzie III i uwalnia się zasadę otrzymując 15,40 g (36,0%) Z-1,2-dwufenylo-1- {p-(dwuizopropylamino)-etoksy] -fenylo} -butenu-1 o temperaturze topnienia 68—70°C

Zastrzeżenia patentowe

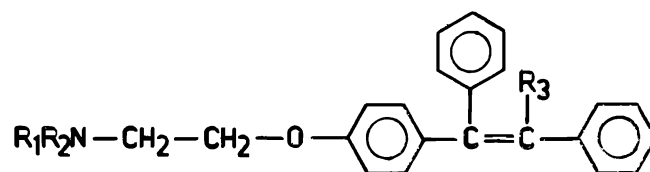
1. Sposób wytwarzania pochodnych trójfenyloalkenów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają takie same lub różne grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla lub wraz z atomem azotu, z którym są połączone, tworzą grupę heterocykliczną, zawierającą ewentualnie poza azotem również inny heteroatom, a R_3 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, ich soli i izomerów Z i E, **znamienny tym**, że izomer Z lub E albo mieszaninę tych izomerów halogenku arylowego o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z pochodną aminoetanolu o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego, korzystnie sodu lub potasu, po czym ewentualnie mieszaninę izomerów rozdziela się.

2. Sposób według zastrz. 1. **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w dwupolarnym, bezprotonowym rozpuszczalniku, korzystnie w dwumetylosulfotlenku, N,N-dwumetyloacetamidzie, trój(dwumetyloamidzie) kwasu fosforowego lub w nadmiarze reagentu o ogólnym wzorze 3, w którym M oznacza atom wodoru, takim jak 2-(dwumetyloamino)-metanol lub 2-(dwumetyloamino)-etanol.

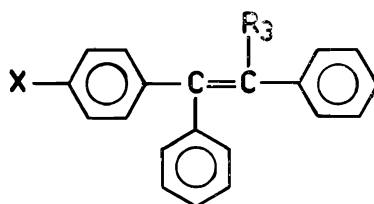
3. Sposób według zastrz. 1. **znamienny tym**, że izomery Z i E związku o ogólnym wzorze 1 rozdziela się na drodze frakcjonowanej krystalizacji ich soli z wodnego roztworu kwasu.

4. Sposób według zastrz. 1. **znamienny tym**, że izomery Z i E związku o ogólnym wzorze 1 rozdziela się na drodze frakcjonowanej krystalizacji ich halogenków, korzystnie chlorowodorów lub bromowodorów z wodnego roztworu kwasu, tworzącego te sole.

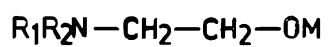
5. Sposób według zastrz. 1. **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 100—200°C.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3