



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 25 938 T2** 2006.08.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 235 776 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 25 938.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FI00/00946**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 972 945.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/036360**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **08.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 43/23** (2006.01)

C07C 217/18 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 5/32 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

165828 P **16.11.1999** **US**

(73) Patentinhaber:

Hormos Medical Corp., Turku, FI

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**SÖDERVALL, Marja-Liisa, FIN-90560 Oulu, FI;
KALAPUDAS, Arja, FIN-90240 Oulu, FI; KANGAS,
Lauri, FIN-21420 Lieto, FI; LAMMINTAUSTA, Risto,
FIN-20900 Turku, FI; HÄRKÖNEN, Pirkko,
FIN-20720 Turku, FI; VÄÄNÄNEN, Kalervo,
FIN-20880 Turku, FI; KARJALAINEN, Arto,
FIN-02600 Espoo, FI**

(54) Bezeichnung: **Triphenylalken-Derivate und ihre Verwendung als selektive Östrogenrezeptormodulatoren**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Triphenylalken-Derivate und ihre Verwendung als selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs).

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Östrogene sind als weibliche Geschlechtshormone bekannt. Allerdings wurden in der letzten Zeit viele Gewebe-spezifische Eigenschaften für Östrogene beschrieben, die klassischerweise nicht als Östrogen-sensitiv oder auf Östrogen ansprechend angesehen wurden. Während der Menopause wird die Sekretion von Östrogenen dramatisch verringert. Anschließend entwickeln ältere Frauen im Allgemeinen klimakterische Symptome, einschließlich Hitzewallungen, Schwitzen, Schlaflosigkeit, Depressionen, Kopfschmerzen, Vaginatrockenheit, kardiovaskuläre Symptome, Harninkontinenz, Schwellungsgefühle, Empfindlichkeit der Brust und Müdigkeit. Östrogenmangel über einen längeren Zeitraum induziert kardiovaskuläre Krankheiten und Osteoporose, die die Gefahr von Knochenbrüchen und Krankenhauseinweisungen erhöht, die für die Gesellschaft sehr teuer sind. Östrogene werden verstärkt für die Behandlung klimakterischer Symptome eingesetzt, andererseits erhöht eine Östrogenverwendung das Risiko für Uterus- und Brustkrebs (Lobo, 1995). Östrogene haben sich auch bei der Prävention der Alzheimer'schen Krankheit (Henderson, 1997) und bei der Senkung der LDL-Cholesterin-Werte, und somit bei der Prävention kardiovaskulärer Krankheiten (Grodstein & Stampfer, 1998), als nützlich erwiesen. Es werden neue Therapien gefordert, die die Vorteile von Östrogenen haben, aber keine Krebsrisiken haben. Es wurden selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) entwickelt, um diese Anforderung zu erfüllen (Macgregor & Jordan, 1998). Allerdings haben die derzeit verwendeten SERMs Eigenschaften, die weit vom Optimalen entfernt sind. So ist beispielsweise eine Raloxifen-Verwendung durch seine starken antiöstrogenen Eigenschaften, die klimakterische Symptome hervorrufen und verschlimmern, begrenzt, obgleich die Wirkungen auf den Knochen günstig sind (Khowidhunkit & Shoback, 1999). Es wäre äußerst wünschenswert, Gewebe-spezifische Östrogene zu entwickeln, die bei Frauen in der Behandlung klimakterischer Symptome, Osteoporose, Alzheimer'scher Krankheit und/oder kardiovaskulärer Krankheiten ohne Krebsrisiko eingesetzt werden könnten. Am besten könnten neue SERMs Menschen gegeben werden, um vor Osteoporose, kardiovaskulären Krankheiten und Alzheimer'scher Krankheit zu schützen, und zwar ohne die östrogenen Nebenwirkungen (Gynäkomastie, verringerte Libido, usw.).

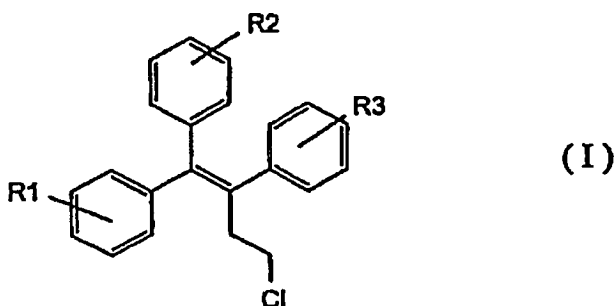
GEGENSTAND UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0003] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung neuer selektiver Östrogenrezeptormodulatoren.

[0004] Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine wirksame Menge der neuen selektiven Östrogenrezeptormodulator-Verbindung oder eines nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Erzeugung eines Gewebe-spezifischen östrogenen und/oder antiöstrogenen Effekts und einen pharmazeutisch kompatiblen, annehmbaren Träger dafür umfasst.

[0005] Eine zusätzliche Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Erzeugung eines Gewebe-spezifischen östrogenen und/oder antiöstrogenen Effekts bei einer Person, bei der ein solcher Effekt erwünscht ist, wobei das Verfahren Verabreichung der neuen selektiven Östrogenrezeptormodulator-Verbindung oder eines nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in einer Menge, die ausreicht, um den gewünschten Effekt zu erzeugen, an eine Person umfasst.

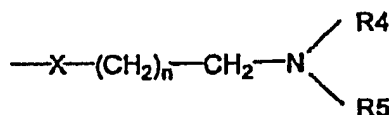
[0006] Nach einem Aspekt betrifft die Erfindung daher neue selektive Östrogenrezeptormodulator-Verbindungen der allgemeinen Formel:



worin R1 H, Halogen, OCH₃, OH ist; und

R2 ist:

a)



worin i) X für NH oder S steht; und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

R4 und R5, die gleich oder verschieden sind, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

H, -CH₂C≡CH oder -CH₂CH₂OH sind; oder

R4 und R5 einen N-enthaltenden fünf- oder sechsgliedrigen Ring oder einen heteroaromatischen Ring bilden; oder

worin ii) X für O steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

eine der Gruppen R4 und R5 -CH₂C≡CH oder -CH₂CH₂OH ist und die andere H oder ein C1-C4-Alkyl ist;

oder R4 und R5 einen Imidazolring, einen N-haltigen sechsgliedrigen Ring oder heteroaromatischen Ring bilden; oder R2

b) -Y-(CH₂)_n-CH₂-O-R6 ist,

worin i) Y für O steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

R6 -CH₂CH₂OH oder -CH₂CH₂Cl ist; oder

worin ii) Y für NH oder S steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und R6 H, -CH₂CH₂OH oder -CH₂CH₂Cl ist; oder R2

c) 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Methylthioethoxy, 2-Chlorethoxy, 1-Ethyl-2-hydroxyethoxy oder 2,2-Diethyl-2-hydroxyethoxy ist; und

R3 H, Halogen, OH oder -OCH₃ ist;

oder nicht-toxische, pharmazeutisch annehmbare Salze oder Ester davon oder Gemische davon.

[0007] Nach einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine wirksame Menge zur Erzeugung eines Gewebe-spezifischen östrogenen und/oder antiöstrogenen Effekts der genannten neuen selektiven Östrogenrezeptormodulator-Verbindung oder eines nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon und einen pharmazeutisch kompatiblen, annehmbaren Träger dafür umfasst.

[0008] Einige selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) der Triphenylethylenstruktur wurden bereits früher veröffentlicht. EP-A-0095875 offenbart Gruppen von Triphenylalkan- und -alken-Derivaten, die als östrogene, antiöstrogene und progestagene Mittel wertvoll sind. Die Verbindung, die mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung am engsten verwandt ist, ist Toremifen (4-Chlor-1,2-diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten, Z-Isomer). Toremifen hat allerdings eine höhere östrogene Aktivität als die strukturell verwandten Verbindungen der vorliegenden Erfindung. WO-A-96/07402 offenbart die Verbindung Deaminohydroxytoremifen (2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethanol), auch bekannt unter dem Code FC-1271a, und zwei Hydroxy-substituierte Derivate davon als bei der Prävention und Behandlung von Osteoporose nützlich. Die am engsten verwandten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind viel weniger östrogen als Deaminohydroxytoremifen. WO-A-97/32574 offenbart die Verwendung von Deaminohydroxytoremifen, das das Z-Isomer ist, zur Verwendung als Cholesterin-senkendes Mittel. WO-A-99/42427 offenbart das entsprechende E-Isomer von Deaminohydroxytoremifen und seine Verwendung als Cholesterin-senkendes Mittel. Die Publikation N. H. Simberg et al., J steroid Biochem., Bd. 36, Nr. 3, S. 197-202, offenbart die Bindung von Toremifen und bestimmten Toremifen-Derivaten, wie auch von Tamoxifen und 4-Hydroxytamoxifen am Rattenuterus-Östrogenrezeptor.

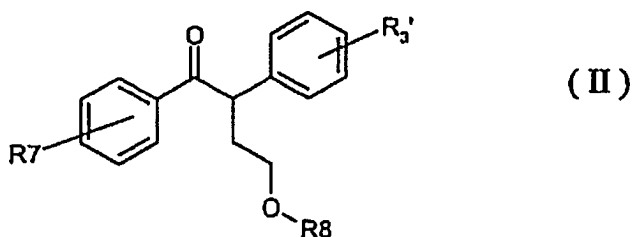
DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von neuen selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und ihrer pharmazeutischen Präparationen bei Männern und Frauen zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen und Symptomen infolge von Östrogendefizienz. Typischerweise wirken SERMs als Östrogene in Knochen und im kardiovaskulären System, während sie in Brustgewebe antiöstrogen sind. SERMs haben in anderen Geweben auch agonistische und antagonistische Effekte. In Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur und ihrer hormonellen Eigenschaften können einige Verbindungen speziell bei älteren Frauen für die Prävention von Osteoporose geeignet sein, wohingegen andere (die keine feminisierende Östrogene sind) auch bei Männern zur Prävention von Osteoporose, kardiovaskulären Krankheiten und Alzheimer'scher Krankheit eingesetzt werden können. Einige Verbindungen sind für die Behandlung von klimakteri-

schen Symptomen bei menopausalen Frauen spezifisch geeignet. Es ist eine allgemeine Eigenschaft der beschriebenen neuen Verbindungen, dass sie in der Brustdrüse antiöstrogen sind und die Proliferation von Brustkrebszellen inhibieren. Sie sind auch im Uterus schwacher östrogen und induzieren keinen Uteruskrebs, die Nebenwirkung des gut bekannten SERM Tamoxifen.

[0010] Die neuen SERMs der vorliegenden Erfindung haben somit Gewebe-spezifische östrogene und/oder antiöstrogene Wirkungen in vitro und in vivo und sind bei der Prävention und Behandlung von Osteoporose, kardiovaskulären Krankheiten und Alzheimer'scher Krankheit bei Mann und Frau, wie auch bei der Behandlung von klimakterischen Symptomen und Brustkrebs bei Frauen einsetzbar.

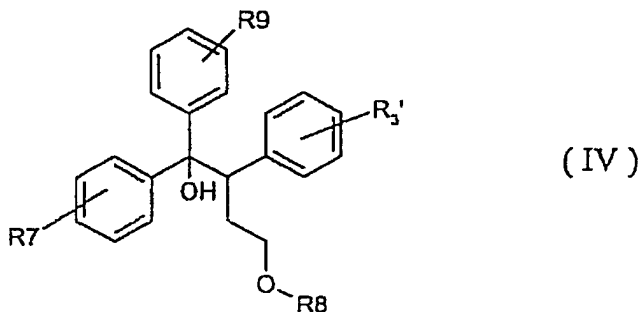
[0011] Die Verbindungen der Formel (I) können durch ein Verfahren hergestellt werden, das Reaktion einer Verbindung der Formel



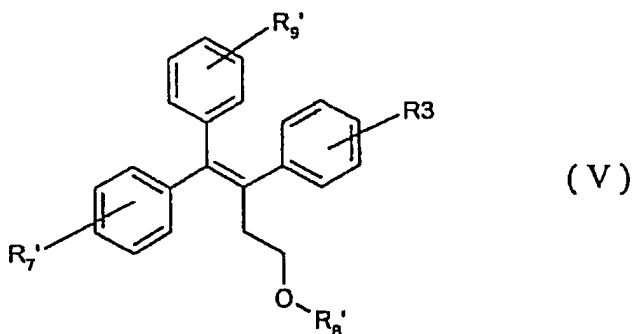
worin R7 die gleiche Gruppe wie R1 oder R2, wie sie vorstehend definiert wurden, ist oder eine geschützte derartige Gruppe ist, R₃' R3, wie es oben definiert ist oder eine geschützte OH-Gruppe ist, R8 Benzyl oder Tetrahydropyranyl ist, mit einer metallorganischen Verbindung der Formel



worin R9 H ist, R1 oder R2 wie oben definiert ist oder eine geschützte derartige Gruppe ist, und M -Mg-Halogen oder Li ist, umfasst, wobei eine Verbindung der Formel

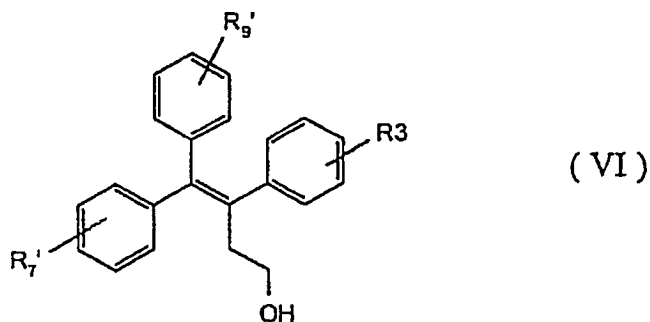


erhalten wird, worin R₃', R7, R8 und R9 wie oben definiert sind. R8 ist Tetrahydropyranyl, wenn R7 oder R9 -X-(CH₂)_n-CH₂-OR6 ist, worin X und n wie für (I) definiert sind. Die Verbindung (IV) wird durch einen geeigneten sauren Katalysator bzw. Säurekatalysator, vorzugsweise mit Essigsäureanhydrid/Acetylchlorid unter Erhalt eines Triphenylethylen-Derivats der Formel



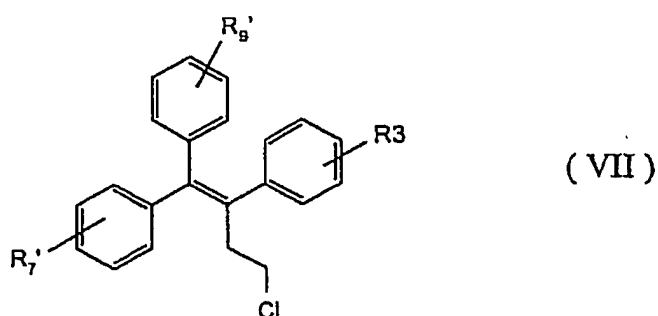
worin R₈' H oder Benzyl ist, R₇' und R₉' R1 und R2 oder Benzyl-geschütztes OH oder Benzylgeschütztes -XCH₂CH₂OR6 sind, dehydratisiert. Die möglichen Tetrahydropyranyl-Schutzgruppen in R3, R7, R8 und R9 werden in diesem Verfahren unter Erhalt der Reste R3, R₇', R₈' und R₉' entfernt.

[0012] Die Entfernung des möglichen benzylicen R_8' kann durch Behandlung mit Zn und Acetylchlorid in Toluol durchgeführt werden, wobei das Triphenylbutenol der Formel



erhalten wird.

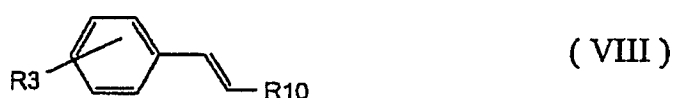
[0013] Die Hydroxyverbindung (VI) kann durch Behandlung mit Thionylchlorid oder mit Triphenylphosphin-Tetrachlorkohlenstoff in organischem Lösungsmittel in ein entsprechendes Chlorid umgewandelt werden, wobei die Verbindung der Formel



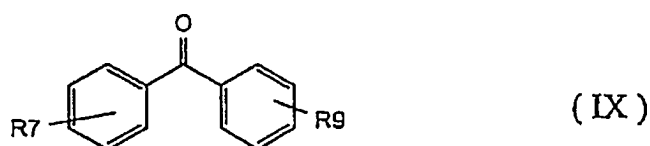
erhalten wird.

[0014] Die beanspruchten Verbindungen (I) werden aus den Verbindungen der Formel (VII), worin R_7' und/oder R_9' Benzyl-geschütztes $-XCH_2CH_2OR_6$ ist/sind, durch Behandlung mit Zn und Acetylchlorid in einem organischen Lösungsmittel oder durch katalytische Hydrierung hergestellt.

[0015] Ein anderes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV) ist die Hydroaluminierungsreaktion eines "Styrol"-Derivats der Formel



worin R_{10} -CHO, $-CH_2OH$, $-COOH$ oder ein entsprechender Ester ist und R_3 wie vorstehend definiert ist, mit einem Benzophenon-Derivat der Formel



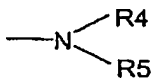
[0016] Noch ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen umfasst eine O-Alkylierung der Verbindung der Formel (V), worin R_7' und/oder R_9' OH ist, mit einem Alkylhalogenid-Derivat der Formel

$R_{11}-(CH_2)_m$ -Halogen

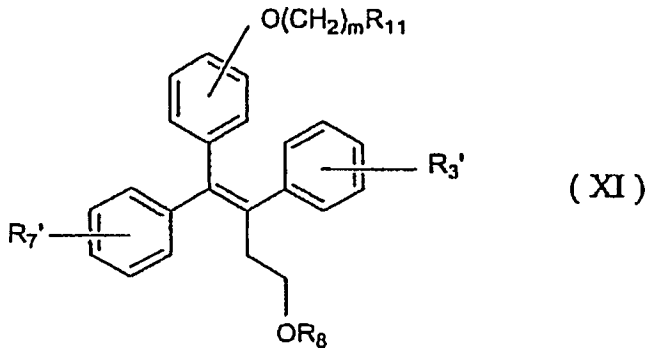
(X) $R_{11}-(CH_2)_m$ -Halogen

(X)

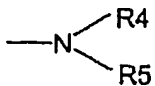
worin m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist und R11 Halogen,



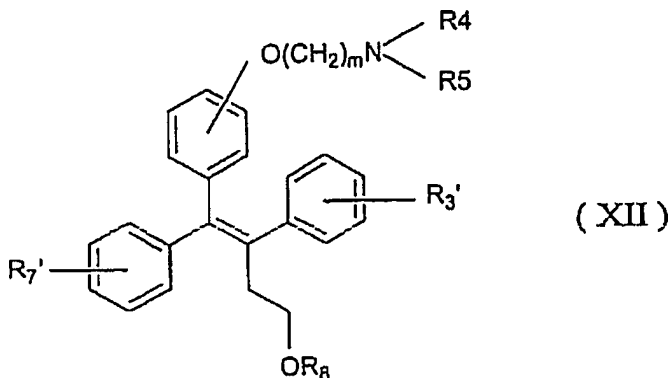
oder -OR₆' ist, worin R₆' R6 oder geschütztes R6 ist oder -COOR ist, unter Erhalt einer Verbindung der Formel



[0017] Die Verbindung der Formel (XI), worin R11 Halogen ist, wird mit einem Amin der Formel

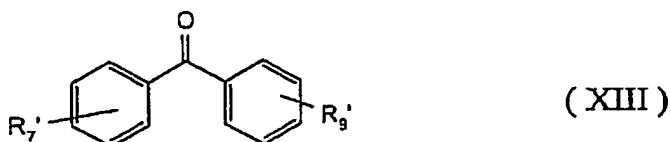


umgesetzt, wobei eine Verbindung der Formel

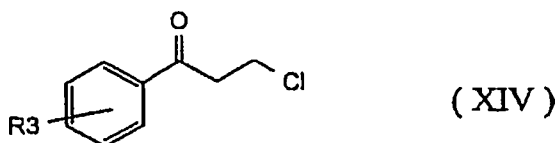


erhalten wird.

[0018] Noch ein anderes Verfahren für die Herstellung der Verbindungen der Formel (VII) umfasst die McMurry-Reaktion eines Benzophenon-Derivats der Formel



worin R₇' und R₉' wie vorstehend definiert sind, mit einem 3-Chlorpropiofenon-Derivat der Formel



worin R3 wie vorstehend definiert ist.

[0019] Die beanspruchte Verbindung der Formel (I), worin R1 oder R2 2,2-Diethyl-2-hydroxyethoxy ist, kann durch Reaktion der Verbindung der Formel (XI), worin m 1 ist und R11 -COOR ist, mit Ethylmagnesiumbromid

hergestellt werden.

[0020] Die beanspruchte Verbindung der Formel (I), worin R1 oder R2 1-Ethyl-2-hydroxyethoxy ist, kann durch O-Alkylierung der Verbindung der Formel (V), worin R₇' oder R₉' OH ist, mit Ethyl- α -brombutyrat und durch Reduktion des gebildeten Esters durch Lithiumaluminiumhydrid hergestellt werden.

Experimenteller Abschnitt

Verfahren

Bewertung der östrogenen und antiöstrogenen Eigenschaften von Verbindungen in MCF-7-Zellwachstums-Experimenten in vitro

[0021] Östrogen-empfindliche humane Brustkrebszellen MCF-7 (McGrath-Klon) wurden in RPMI-1640-Medium gehalten, das mit 10% fötalem Kälberserum, 2 mM L-Glutamin, 10 μ g/ml Insulin und 10 μ g/ml Gentamicin supplementiert war, gehalten. Die Zellen wurden als Monolayer-Kulturen in 75 cm² Kunststoffgewebe-Kulturkolben (Nunc, Roskilde, Dänemark) in 25 ml Medium bei 37°C in einer Atmosphäre aus 95% Luft, 5% CO₂ gehalten und zweimal pro Woche subkultiviert.

[0022] Für Experimente, die eine Hormon- oder Antihormonbehandlung involvieren, wurden die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase in Abwesenheit von Östradiol für einen Tag vorkultiviert. Die Zellen wurden in einer Dichte von $3,5 \times 10^3$ Zellen pro Vertiefung in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen (Nunc, Roskilde, Dänemark) plattiert und für 24 Stunden bei 37°C, 95% Luft, 5% CO₂, RPMI-1640-Medium (L-Glutamin und Gentamicin, wie oben) mit 5% gestripptem fötalem Kälberserum (zweimal mit Dextran beschichteter Kohle zur Entfernung der Steroide gestrippt) und ohne Phenol rot inkubiert. Nach dem Inkubationszeitraum wurde das Medium entfernt. Das Aussetzen von Untersuchungsarzneimitteln wurde unmittelbar gestartet, indem frisches Medium mit 5% gestripptem Serum zugesetzt wurde. Die Hälfte der Zellen wurden mit Östradiol, die Hälfte ohne Östradiol wachsen gelassen. Untersuchungsverbindungen (gelöst in Ethanol in einer Konzentration von 0,01 M und in geeigneter Weise mit dem Wachstumsmedium verdünnt) wurden zugesetzt. Die Endkonzentrationen der Verbindungen waren 1, 10 und 100 nM und 1 und 10 μ M. Die Zellen wurden für vier Tage inkubiert.

[0023] Die Menge an lebenden Zellen wurde nach 4 Tagen mittels Luminometer auf der Basis der ATP-Menge und der Luciferasereaktion gemessen, wie es von Kangas et al., 1984, beschrieben wurde. Dieses Verfahren erlaubt eine Beurteilung der Östrogenität auf der Basis der Fähigkeit der Verbindungen, das Wachstum von Östrogen-abhängigen Zellen in Abwesenheit von Östradiol zu stimulieren. Die Östrogenität wurde bestimmt, indem der maximale Wachstumsstimulus (bei einer beliebigen Konzentration) einer Untersuchungsverbindung als Prozent des Wachstumsstimulus durch Östradiol (100%-Stimulus) verglichen wurde. In den vorliegenden Studien wurde der Antagonismus bei der Konzentration von 1 μ mol/l als Prozent des theoretischen völligen (100%) Antagonismus, der die vollständige Inhibierung des Östradiol-Stimulus bedeuten würde, bestimmt. Bei hohen Konzentrationen können Moleküle auch Toxizität zeigen. Die Toxizität wurde als die Fraktion toter Zellen bestimmt (d.h., 100% bedeutet, dass alle Zellen während der Behandlung abgetötet wurden). Die Resultate sind in Tabelle 2 angegeben.

Bestimmung der Östrogenität und Antiöstrogenität in vivo

[0024] Die klassischen Methoden zur Beurteilung eines östrogenen und antiöstrogenen Effekts sind immaturer Maus- oder Rattenuterus (Terenius, 1971). Die Tiere im Alter von 18 Tagen wurden für 3 Tage den zu untersuchenden Verbindungen ausgesetzt. Am vierten Tag wurden die Tiere mit CO₂ erstickt, und Körpergewicht und Uterusgewicht wurden aufgezeichnet. Östrogene erhöhen die Größe und das Gewicht des Uterus (uterotroper Effekt), während Antiöstrogene diese Wirkung inhibieren. Die Verbindungen werden daher allein und mit Östradiol gegeben, um sowohl agonistische als auch antagonistische Effekte zu beurteilen. Die Resultate sind in Tabelle 3 sowohl als Prozent der Östrogenstimulation (100%) als auch als Inhibierung der Östrogenwirkung (vollständige Inhibierung ist 100%) angegeben. Die Werte werden bei zwei Dosislevel angegeben, niedrig, d.h., 3-5 mg/kg, und hoch, d.h., 10-50 mg/kg. Östrogene Aktivität kann auch nach einer 4-wöchigen Behandlung von Ratten mit Ovariectomie auf der Basis der Uterusgröße beurteilt werden. Dieser Assay kann bei ausgewählten Molekülen durchgeführt werden, wie es in Tabelle 4 angegeben ist.

Bestimmung der Wirkungen auf Cholesterin und Knochen

[0025] Verbindungen wurden für 4 oder 5 Wochen täglich weiblichen Ratten p.o. gegeben. Am Ende wurde

eine Blutprobe entnommen. Serum wurde durch Zentrifugation abgetrennt und bis zur Analyse auf die Gesamtmenge an Cholesterin gefroren. Knochenproben wurden aus der Vertebra und der Tibia entnommen. Die physikalische Festigkeit der Knochen wurde untersucht, wie es von Peng et al., 1994, beschrieben wurde. Die Bestimmungen des Knochen enthielten:

Aschegewicht der Tibiaepiphysen

[0026] Die Epiphysen einer Tibia wurden sorgfältig präpariert und verbrannt. Proben wurden verbrannt, um Wasser und organisches Material zu entfernen. Das Aschegewicht steht in Beziehung zum Mineralstoffgehalt des Knochens. Außerdem wurden Knochenproben entnommen, um die Histomorphometrie zu untersuchen. In einigen Fällen wurden die Knochenbildung untersucht, in den Tetracyclin (50 mg/kg i.p. 10 Tage vor Autopsie) und Calcein (20 mg/kg i.p. 3 Tage vor Autopsie) injiziert wurden. Das Verfahren basiert auf einer permanenten Bindung von Tetracyclin in wachsenden Knochen und seiner Detektion durch Fluoreszenz (Peng et al., 1994).

Mechanische Untersuchung von Knochen

[0027] Die mechanische Untersuchung von Knochen wurde durch eine Materialtestmaschine, die an der Oulu University (Technical Services Department of the Medical Faculty) konstruiert worden war, durchgeführt. Die Testmaschine basiert auf einem Heberarm-Prinzip. An einem Ende ist ein Stahlheber fixiert. Der Pressstab und der Antriebsmotor werden mit dem Heberarm mit einem Momentverhältnis von 12,5 cm/50 cm = 1/4 verbunden. Als Antriebsmotor wird ein lineares Stellorgan (SEY 10 Magnetische Elektromotoren AG, Schweiz) verwendet, um eine konstante vertikale Bewegung zu erreichen (0,62 cm/s). Der austauschbare Kompressionskopf wird auf dem Kompressionsstab für unterschiedliche Tests, die Kompressionskraft auf die Probe übertragen, montiert und mit einer Geschwindigkeit von 0,155 mm/s bis zu einer maximalen Belastungskapazität von 1200 N bewegt. Der Kompressionsstab wird über ein axiales Kugellager geführt, um die Bewegung vertikal zu halten. Die Kompressionskraft wird durch einen Temperatur-kompensierten Kraftsensor gemessen, der an dem stationären Teil des Kompressionsgerüsts befestigt ist. Die Messelektronik umfasst Sensorkalibrierung und -einstellungen.

Festigkeit des Femurhalses

[0028] Die maximale Belastung auf den Femurhals wurde durch den Ausleger-Biege-Test gemessen. Die Stütze für den Knochen war eine dicke Polymethylmethacrylat-Platte, in die mehrere Löcher unterschiedlicher Größen gebohrt waren. An einer Seite jedes Lochs wurde eine Rille für den dritten Trochanter des Femurs eingraviert. Das Femur wurde genau zwischen der Mitte und dem unteren Drittel des Schaftes geschnitten. Der Knochen wurde senkrecht und dicht in ein geeignetes Loch auf der Stütze eingesetzt. Der kleinere Trochanter jedes Knochens berührte die Oberfläche der Platte.

[0029] Dieses Verfahren erlaubt eine schnelle und stabile Fixierung des Knochens ohne Verwendung zusätzlicher Einbettungsmaterialien. Der konkave Kompressionskopf, 2,5 mm im Durchmesser, bestand aus Aluminium. Der Femurkopf-Hals-Komplex wurde bis zum Schaden durch Belastung des Kopfes mit einer Kraft parallel zum Schaft getestet.

Einschätzung der Antitumoraktivität in vivo

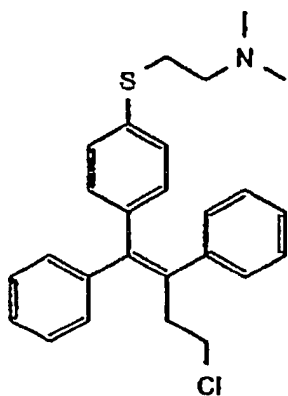
[0030] Die Antitumoraktivität wurde durch Verwendung des DMBA (Dimethylbenz[a]anthracen)-Modell beurteilt. Eine einzige perorale Dosis an DMBA (12 mg) initiiert Brustdrüsen-Karzinogese. Neue Verbindungen wurden für 5 Wochen verabreicht, wenn fühlbare Tumore aufgetreten waren. Die Größe der Tumore und die Anzahl neuer Tumore wurde sorgfältig einmal pro Woche bis zum Ende bestimmt. Das Modell wurde detailliert von Kangas et al., 1986, beschrieben. Das Wachstum der Tumore wurde einmal pro Woche gemessen. Alle Tumore wurden entsprechend ihrer Wachstumseigenschaft in fortschreitende, stabile und sich zurückbildende eingeteilt. Verschwundene Tumore wurden getrennt berechnet. Die Tumore wurden als fortschreitend angesehen, wenn das Tumolvolumen während des 5-wöchigen Dosierungszeitraums mehr als 8fach wuchs, und die Tumore wurden als sich zurückbildend angesehen, wenn das Tumolvolumen auf ein Viertel oder weniger ab dem Volumen zu Beginn abnahm. Wenn sich das Tumolvolumen weniger änderte oder unverändert blieb, wurden die Tumore als stabil angesehen.

[0031] Die Verbindungen wurden durch die oben beschriebenen Verfahren beurteilt; diese sind in der Liste der Verbindungsbeispiele enthalten, die in Tabelle 1 nummeriert und aufgelistet sind.

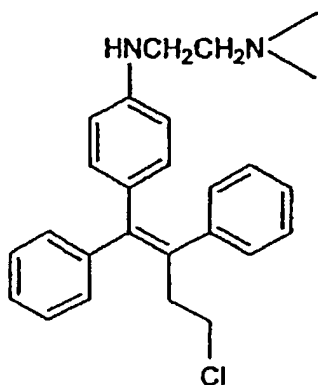
TABELLE 1 Referenznummern (Nr.) und Namen von Verbindungsbeispielen

Nr.	Verbindung
6	(E)-4-Chlor-1-[4-(2-chlorethoxy)phenyl]-1,2-bis(4-chlorphenyl)but-1-en
7	(Z)-4-Chlor-1-[4-(2-chlorethoxy)phenyl]-1,2-bis(4-chlorphenyl)but-1-en
10	(E)-3-{4-[4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy}propan-1,2-diol
11	(Z)-4-Chlor-1-[4-(2-methylthioethoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en
14	(E)-1-(4-{2-[(2-Chlorethoxy)ethoxy]phenyl}-4-chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-en
15	(E)-1-(4-{2-[(2-Chlorethoxy)ethoxy]phenyl}-4-chlor-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbut-1-en
19	(Z)-2-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethoxy}ethanol
20	(Z)-3-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]propan-1,2-diol
21	(Z)-1-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}-1H-imidazol
22	(Z)-2-({2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}methylamino)ethanol
28	(Z)-1-(2-{4-[4-Chlor-2-(3-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin
29	(E)-1-(2-{4-[4-Chlor-2-(3-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin
30	(Z)-1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin
31	(E)-1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin
32	(Z)-1-[4-(2-Dimethylaminoethylthio)phenyl]-1,2-diphenyl-4-chlorbut-1-en
36	(Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylthio]ethanol
38	(Z)-1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-chlorphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenylthio}ethyl)ethanol
39	(E)-3-{4-Chlor-1-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenylbut-1-enyl}phenol
40	(Z)-3-{4-Chlor-1-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenylbut-1-enyl}phenol
41	(Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamino]ethanol
44	(Z)-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}methylprop-2-ynylamin
45	(Z)-3-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phoxymethyl]pentan-3-ol
46	(Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]butan-1-ol
47	N-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenyl]-N',N'-dimethylethan-1,2-diamin

[0032] Die Strukturen der Verbindungsbeispiele werden wie folgt zusammengefasst:

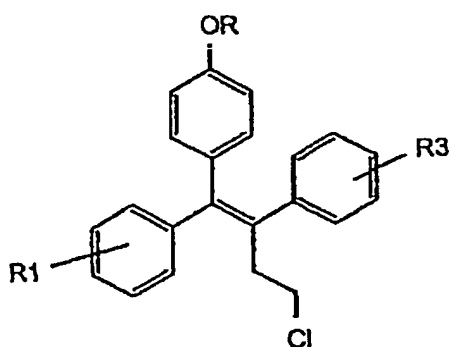


Nr. 32

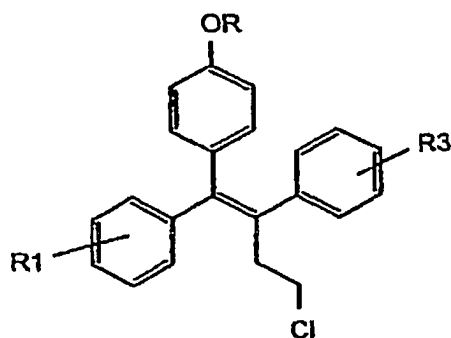


Nr. 47

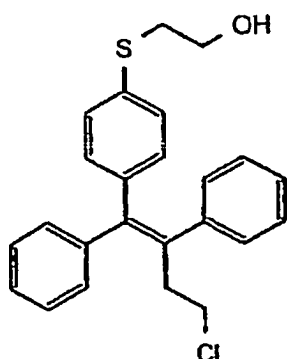
Verbindungen mit einem Dimethylaminoethoxy-Schwanz



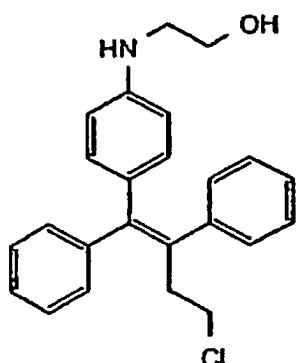
R1	R3	R	Nr.
H	H	CH ₂ CH ₂ -Imidazolyl	21
H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ OH	22
H	3-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -Piperidinyl	28 und 29
H	4-OCH ₃	CH ₂ CH ₂ -Piperidinyl	30 und 31
H	2-Cl	CH ₂ CH ₂ -Piperidinyl	38
3-OH	H	CH ₂ CH ₂ -Imidazolyl	39 und 40
H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C=CH	44



R1	R3	R	Nr.
4-Cl	4-Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	6 und 7
4-Cl	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	10
H	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	11
4-Cl	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Cl	14
4-F	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ Cl	15
H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	19
H	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	20
H	H	CHC(OH)(CH ₂ CH ₃) ₂	45
H	H	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	46



Nr. 36



Nr. 41

[0033] Die östrogenen und antiöstrogenen wie auch die cytotoxischen Wirkungen mehrerer Verbindungen in vitro sind in Tabelle 2 angegeben. Es ist zu sehen, dass das Spektrum der hormonellen Aktivität der Verbindungen variiert und somit die Möglichkeit gibt, die Verbindungen bei unterschiedlichen klinischen Zuständen zu verwenden.

[0034] Verbindungen mit schwacher hormoneller Aktivität, die MCF-7-Zellen (humane Brustkrebszellen) effektiv bei der höchsten untersuchten Konzentration (10 µM) abtöten, könnten vorzugsweise bei der Behand-

lung von Brustkrebs verwendet werden. Solche Verbindungen sind unter anderen die Verbindungen Nr. 19, 39 und 40 (Tabelle 2). Diese Verbindungen und mehrere andere sind weniger wirksame Östrogene und Antiöstrogene als die gut bekannten Brustkrebs-Arzneimittel Tamoxifen und Toremifen (Tabelle 3). Insbesondere Verbindung Nr. 19 ist von Interesse, da sie bei dem DMBA-induzierten Ratten-Brustdrüsen-Tumormodell selbst bei sehr niedrigen Dosen in vivo ein wirksameres Antikrebs-Arzneimittel ist als klinisch verwendetes Tamoxifen und Toremifen (Tabelle 6).

[0035] Verbindungen mit schwacher östrogenen und keiner antiöstrogenen Wirkung könnten speziell zur Prävention und Behandlung von Osteoporose und klimakterischen Symptomen eingesetzt werden. Solche Verbindungen sind (unter anderen) Verbindungen Nr. 10, 11, 19, 20, 32, 36 und 44 (Tabellen 2, 3 und 4).

[0036] Verbindungen, die Cholesterin senken, könnten als kardiovaskuläre Arzneimittel verwendbar sein. Für Frauen kann eine gewisse Östrogenität für solche Verbindungen zugelassen werden, allerdings könnten Verbindungen, die keine Östrogene sind oder sehr schwache Östrogene sind und Cholesterin senken, auch beim Mann zur Prävention und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt werden. Solche Verbindungen umfassen (unter anderen) Verbindungen Nr. 19 und 20 (auch für Männer) (Tabelle 4). Es wird erwartet, dass dieselben Verbindungen auch bei der Behandlung oder Prävention der Alzheimer'schen Krankheit einsetzbar sind. Im letzteren Fall sollte die cytotoxische Wirkung der Verbindungen schwach sein. Es sollte betont werden, dass Verbindung Nr. 19 keinerlei östrogene Wirkung auf das Gewicht der Prostata drüse bei Dosen zeigt, die beim DMBA-induzierten Brusttumor-Modell aktiv sind (Tabellen 6 und 7). Es könnte daher bei Männern von speziellem Nutzen sein und könnte zusätzlich zu den oben angegebenen Krankheitsbildern bei der Behandlung von Prostatakrebs von Nutzen sein.

[0037] Das hormonelle Profil der Verbindungen kann in einigen Fällen in vitro und in vivo unterschiedlich sein. Daher sollten die obigen Beispiele als Beispiele für die Verwendbarkeit bei unterschiedlichen Krankheitsbildern bzw. Zuständen verstanden werden. Sie sollten nicht als Beschränkungen für ihre mögliche Verwendung bei unterschiedlichen klinischen Indikationen verstanden werden.

TABELLE 2 Östrogene, antiöstrogene und cytotoxische Wirkungen von Untersuchungsverbindungen bei MCF-7-Zellen. Die Details der Beurteilungen sind im Text angegeben. Der maximale Östrogen-Agonismus in Abwesenheit von Östradiol wurde als Prozentwert des Östradiol-Stimulus (100%) errechnet. Die antiöstrogenen Eigenschaften wurden bei der Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ beurteilt, wobei der theoretische volle Antagonismus als 100% genommen wurde. Die Toxizität bei der Konzentration 10 $\mu\text{mol/l}$ wurde als Fraktion toter Zellen im Vergleich zur Kontrolle beurteilt (d.h., 100 bedeutet, dass alle Zellen tot sind). Bekannte Antiöstrogene werden als Referenzen verwendet.

Verbindung Nr.	Ohne Östradiol (E2)		Mit Östradiol (E2)	
	Maximaler Agonismus (% von E2)	Maximale Zellabtötung (%-Fraktion toter Zellen)	Antagonismus bei 1 μM (% des vollen Antagonismus)	Maximale Zellabtötung (%-Fraktion toter Zellen)
6	0	47	16	40
10	34	7	0	35
11	14	26	0	55
14	12	10	27	57
15	74	82	5	9
19	14	14	21	50
20	8	5	25	60
21	5	80	0	91
22	1	15	12	41
28	3	86	18	92
30	5	91	4	92
32	11	86	0	90
36	8	17	13	37
38	0	99	68	100
39	0	68	17	78
40	0	63	3	46
41	54	0	10	47
44	24	78	8	95
45	15	6	3	19
46	18	15	23	51
Tamoxifen	31	100	43	100
Toremifen	37	100	44	100
FC-1271a	23	50	21	80
ICI 164,384	9	100	100	100

TABELLE 3 Uterotrope (z.B. östrogene) und Östrogen-antagonistische Wirkung von Untersuchungsverbindungen im 3-tägigen uterotrophen Assay bei immaturren weiblichen Ratten. Die östrogene Wirkung wird als Prozentwert der maximalen Östrogen-induzierten Wirkung bestimmt. Die antiöstrogene Wirkung wird als Prozentwert der theoretischen vollständigen Inhibierung der Östrogenwirkung (100%) angegeben.

Verbindung Nr.	Uterotrope Wirkung (% von Östradiol) Gegeben ohne Östradiol		Östrogen-Antagonismus (% Inhibierung von Östradiol) Gegeben mit Östradiol	
	Dosis: 3-5 mg/kg	10-50 mg/kg	3-5 mg/kg	10-50 mg/kg
19.	13	37	10	44
20	33	62	5	20
20	48	72	26	39
21	26	39	10	20
36	14	29	0	5
38	73	72	0	12
39	9	19	50	70
40	13	9	45	54
44	55	75	n.d.	42
45	43	62	30	30
46	77	100	0	0
Tamoxifen	44	51	51	58
Toremifen	26	44	45	58
Raloxifen	11	13	90	92

TABELLE 3 (Fortsetzung)

Größe des Uterus nach einer 4 Wochen-Behandlung von ovariectomisierten Ratten mit den neuen Verbindungen (perorale Tagesdosen in mg/kg angegeben). Schein-operierte, Östradiolbehandelte und Raloxifen-behandelte ovariectomisierte Ratten dienten als Kontrollen.

Gruppe	Uterusgröße (g)
Scheinkontrolle	0,497 ± 0,103
Ovariectomisiert	0,099 ± 0,016
Nr. 19 1,0 mg/kg	0,192 ± 0,029
Nr. 19 5,0 mg/kg	0,221 ± 0,023
Nr. 20 1,0 mg/kg	0,133 ± 0,032
Raloxifen 3,0 mg/kg	0,141 ± 0,021
FC-1271a 5 mg/kg	0,411 ± 0,042

TABELLE 4 Wirkung von Verbindung Nr. 19 und 20 auf den Ratten-Serumcholesterinspiegel in ovariectomisierten (OVX)-Ratten nach 4-wöchiger Dosierung. Östradiol wurde einer Gruppe zum Vergleich gegeben. Das Resultat zeigt, dass Ovariectomie eine Erhöhung des Cholesterinspiegels verursacht. Östradiol, Verbindung Nr. 19 und 20 können diesen Anstieg sogar bei sehr geringer Dosis verhindern und den Spiegel unter den Spiegel der scheinoperierten Gruppe senken. Die Anzahl der Tiere in jeder Gruppe war 8.

Gruppe	Cholesterinspiegel (mmol/l) in Serum
Scheinoperierte Ratten	3,8 ± 0,4
OVX-Ratte	4,6 ± 0,7
OVX-Ratte + Östradiol 3 µg/kg	4,0 ± 0,4
OVX + Nr. 19 0,3 mg/kg	3,6 ± 0,4
OVX + Nr. 19 10 mg/kg	3,9 ± 0,6
OVX + Nr. 20 1 mg/kg	3,3 ± 0,6
OVX + Nr. 20 5 mg/kg	2,3 ± 0,4

TABELLE 5 Wirkung der Verbindungen 19 und 20 auf Knochen in ovariectomisierten Ratten nach 4 Wochen Dosierung. Ratten wurden ovariectomisiert (Kontrollen scheinoperiert). Die Verbindungen wurden für 4 Wochen bei den angegebenen Dosen (mg/kg) p.o., beginnend eine Woche nach der Ovariectomie, verabreicht. Tibiaepiphysen und Femurhals wurden für die Beurteilung der Qualität des Knochens präpariert.

Gruppe und Dosis (mg/kg)	Aschegewicht (mg) von Tibiaepiphysen	Maximale Belastung (N) des Femurhalses
Scheinkontrolle (n=10)	34,0 ± 2,9	86,7 ± 10,4*
OVX (n=10)	32,2 ± 2,8	68,4 ± 8,5
Nr. 19 1,0 mg/kg (n=10)	34,8 ± 1,3*	81,6 ± 7,9*
Nr. 19 5,0 mg/kg (n=10)	34,9 ± 1,9*	85,7 ± 17,0*
Nr. 20 3,0 mg/kg (n=20)	35,0 ± 3,2	81,7 ± 15,2*
Raloxifen 3,0 mg/kg (n=10)	34,9 ± 3,5	84,2 ± 18,4*

* kennzeichnet eine statistisch signifikante ($p < 0,05$) Differenz zu ovariectomisierten Tieren

TABELLE 6 Antitumorwirkung von Verbindung Nr. 19 auf DMBA-induzierten Ratten-Brustdrüsenkrebs. Verbindung Nr. 19 wurde täglich über 5 Wochen in den angezeigten Dosen p.o. verabreicht. Tumore wurden in wachsende, stabile, sich zurückbildende und verschwundene klassifiziert, wie es oben im Text beschrieben ist. Die Anzahl der Tumore in jeder Gruppe wurde gezählt und als Prozentwert der Gesamtumorzahl errechnet. Die Anzahl der Tiere in jeder Gruppe war 7. Verbindung Nr. 19 hatte keinen Einfluss auf das Körpergewicht der Tiere, wenn Vergleiche mit Kontrollen angestellt wurden.

Gruppe	Wachstum	Stabil	Zurückgehend	Verschwunden
Kontrolle	82%	18%	0%	0%
Nr. 19 3 mg/kg	20%	20%	40%	20%
Nr. 19 15 mg/kg	14%	14%	57%	14%
Tamoxifen 3 mg/kg	36%	56%	8%	0%
Toremifen 3 mg/kg	31%	51%	11%	10%

TABELLE 7 Wirkung von Verbindung Nr. 19 auf das Gewicht der Prostata-drüse bei intakten und kastrierten männlichen Ratten nach 4-wöchiger täglicher Behandlung mit zwei unterschiedlichen Dosen. Die Kastration verringerte das Prostata-gewicht deutlich, und von Östrogenen ist bekannt, dass sie das gleiche tun. Verbindung Nr. 19 hat bei einer Dosis von 0,5 mg/kg keine östrogene Wirkung und ist bei einer Dosis von 5,0 mg/kg schwach östrogen. Es wird betont, dass diese Verbindung im DMBA-induzierten Brustkrebs-Modell bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg signifikante Antitumorwirkung hat (Tabelle 6).

Gruppe	Gewicht der Prostata-drüse (mg) Mittelwert und S.A.
Kontrolle	2,60 ± 0,77
Kastrierte Ratten	0,59 ± 0,07
Nr. 19 0,5 mg/kg	2,66 ± 0,21
Nr. 19 5,0 mg/kg	1,58 ± 0,50
Nr. 19 0,5 mg/kg an kastrierten Ratten	0,59 ± 0,07
Nr. 19 5,0 mg/kg an kastrierten Ratten	0,62 ± 0,07

[0038] Zum Zwecke der vorliegenden Erfindung können die neuen SERMs oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze auf verschiedenen Routen verabreicht werden. Die geeigneten Verabreichungsformen umfassen z.B. orale Formulierungen, parenterale Injektionen, einschließlich intravenöser, intramuskulärer, intradermaler und subkutaner Injektionen; und transdermale oder rektale Formulierungen. Geeignete orale Formulierungen umfassen z.B. herkömmliche Tabletten oder Tabletten mit langsamer Freisetzung und Gelatine-kapseln.

[0039] Die erforderliche Dosierung der neuen SERMs wird mit dem besonderen Zustand bzw. dem besonderen Krankheitsbild, das behandelt wird, der Schwere des Krankheitsbildes, der Dauer der Behandlung, dem Verabreichungsweg und den spezifischen Verbindungen, die verwendet werden, variieren. Typischerweise ist die tägliche Dosis für eine erwachsene Person 5-200 mg, vorzugsweise 20-100 mg. SERMs können als Tabletten oder als andere Formulierungen, wie Gelatine-kapseln, allein oder im Gemisch in beliebigen klinisch akzeptablen, nichtaktiven Ingredientien, die auf dem Gebiet der pharmazeutischen Industrie verwendet werden, gegeben werden.

BEISPIELE

Beispiel 1

a) O-Alkylierung von 4-Hydroxybenzophenon-Derivaten

Bei Phasentransferkatalyse (PTC)-Bedingungen

[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-(4-fluorphenyl)methanon

[0040] 4-Hydroxybenzophenon (28,1 g, 0,13 mol) wird in Toluol (140 ml) gelöst. Tetrabutylammoniumbromid (TBABr) (2,1 g) wird zugesetzt. 48%iges wässriges Natriumhydroxid (140 ml) wird bei 50-55°C zugesetzt. Das Gemisch wird auf 80°C erwärmt, und 2-Chlorethyl-dimethylaminhydrochlorid (insgesamt 20,0 g, 0,14 mol) wird in kleinen Portionen zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wird für 3 h bei 97-100°C gerührt. Die Schichten werden getrennt, und die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Ausbeute 33,0 g, 88%. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,36 (s, 6H), 2,77 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,27-7,83 (m, 4H)

[0041] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(4-Chlorphenyl)-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]methanon

¹H-NMR (CDCl₃): 2,36 (s, 6H), 2,77 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,45 (2H), 7,71 (d, 2H), 7,79 (d, 2H)

[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-(4-fluorphenyl)methanon

¹H-NMR (CDCl₃): 3,87 (dist. t, 2H), 4,24 (dist. t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,32-7,39 (m, 5H), 7,76-7,83 (m, 4H)

[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-(4-chlorphenyl)methanon

¹H-NMR (CDCl₃): 3,86 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 2H)

Durch Säurekatalyse

(4-Chlorphenyl)-[4-(tetrahydropyranloxy)phenyl]methanon

[0042] 4-Chlor-4'-hydroxybenzophenon (50 g, 0,215 mol) wird in Dichlormethan (400 ml) gelöst. 3,4-Dihydro-2H-pyran (21,7 g, 0,257 mol) und eine katalytische Menge an p-Toluolsulfonsäure werden zu der Lösung gegeben. Die Lösung wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Es wird eine wässrige 1 N Natriumhydroxidlösung (100 ml) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und für 15 Minuten gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt und zweimal mit wässriger 1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und einmal mit Wasser gewaschen. Die Dichlormethanolösung wird getrocknet und zur Trockene eingengt. Ausbeute 68,6 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,52-2,20 (m, 6H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,8-3,94 (m, 1H), 5,5-5,6 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,78 (d, 2H)

[0043] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung hergestellt:

Bis[4-(tetrahydropyranloxy)phenyl]methanon

¹H-NMR (CDCl₃): 1,55-2,20 (m, 12H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 5,5-5,6 (m, 2H), 7,11 (d, 4H), 7,78 (d, 4H)

NaH als Base

(4-Chlorphenyl)-[4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)phenyl]methanon

[0044] Natriumhydrid (3,4 g, 0,072 mol) in Öl wird mit Heptan gewaschen und mit Dimethylformamid (DMF) (120 ml) vermischt. 4-Chlor-4'-hydroxybenzophenon (12 g, 0,052 mol) in DMF wird tropfenweise zu der Lösung gegeben, und das Reaktionsgemisch wird für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Toluol-4-sulfonsäure-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethylester (17,7 g, 0,0618 mol, hergestellt aus S-1,2-O-Isopropylglycerin und p-Toluolsulfonylchlorid) in DMF tropfenweise während einer Stunde der Lösung zugesetzt. Das Gemisch wird auf 60°C erwärmt und für zwei Tage bei dieser Temperatur gerührt. Eine wässrige 1 N Natriumhydroxidlösung (200 ml) wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und die Lösung wird dreimal mit Toluol (60 ml) extrahiert. Die Toluolschichten werden kombiniert und zweimal mit Wasser (60 ml) gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 13,7 g, 76,7%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,42 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,90-4,24 (m, 4H), 4,52 (Quintett, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,79 (d, 2H)

b) Hydroaluminierungsreaktion von Benzophenon-Derivaten mit Zimtaldehyd oder Methylcinnamat

1-[4-(2-N,N-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbutan-1,4-diol

[0045] Lithiumaluminiumhydrid (2,6 g, 0,068 mol) wird unter Stickstoffatmosphäre in trockenes Tetrahydrofuran (120 ml) gegeben. Zimtaldehyd (13,8 g, 0,1 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (30 ml) wird bei 24-28°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei Umgebungstemperatur gerührt. [4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-(4-fluorphenyl)methanon (29,6 g, 0,103 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (60 ml) wird bei 50-55°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h bei 60°C gerührt. Das meiste Tetrahydrofuran wird abgedampft. Toluol (300 ml), 48%iges wässriges Natriumhydroxid (118 ml) und Wasser (30 ml) werden zugegeben. Das Gemisch wird für 10 min unter Rückfluss erhitzt, und die wässrige Schicht wird abgetrennt, während sie warm ist. Die NaOH-Behandlung wird wiederholt. Die Toluolschicht wird zweimal mit heißem Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus Toluol als Stereoisomerengemisch kristallisiert (26,4 g, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 1,95-2,12 (m, 2H), 2,30 und 2,37 (2s, zusammen 6H), 2,68 und 2,77 (2t, zusammen 2H), 3,31-3,48 (m, 2H), unter denen das Signal CHCH_2 des anderen Diastereoisomeren ist, 3,80 (dd, CHCH_2 des anderen Diastereoisomeren), 3,95 und 4,08 (2t, zusammen 2H), 6,62 und 6,91 (2d, zusammen 2H), 7,03 und 6,72 (2t, zusammen 2H), 7,05-7,20 (m, 7H), 7,51 (m, 2H)

[0046] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(2-N,N-dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-phenylbutan-1,4-diol, Stereoisomerengemisch.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 1,85-2,10 (m, 2H), 2,27 und 2,33 (2s, zusammen 6H), 2,66 und 2,75 (2t, zusammen 2H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,62 und 3,84 (t und dd, zusammen 1H), 3,93 und 4,04 (2t, zusammen 2H), 6,6 und 7,6 (13H)

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbutan-1,4-diol, Stereoisomerengemisch

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,92-2,15 (m, 2H), 3,30-3,48 und 3,48-3,66 (2 m, zusammen 2H), 3,74 und 3,83 (2 dist. t, zusammen 2H), 4,02 und 4,15 (2 dist. t, zusammen 2H), unter den zwei letzten Signalgruppen CHCH_2 , 4,58 und 4,63 (2s, zusammen 2H), 6,6-7,6 (18H)

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-1,2-bis(4-chlorphenyl)butan-1,4-diol, Stereoisomerengemisch

4-Chlorzimtsäure und Methylester wird anstelle von Zimtaldehyd eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,80-2,15 (m, 2H), 3,2-3,4 und 3,4-3,6 (2 m, zusammen 2H), 3,75 und 3,82 (2 t, zusammen 2H), 3,95 (dist. t, 1H), 4,00 und 4,14 (2t, zusammen 2H), 4,59 und 4,63 (2s, zusammen 2H), 6,80-7,55 (17H)

1,2-Bis(4-chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]butan-1,4-diol, Stereoisomerengemisch

4-Chlorzimtsäure und Methylester wird anstelle von Zimtaldehyd eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 1,85-2,20 (m, 2H), 2,35-2,37 (2 s, zusammen 6H), 2,77 und 2,82 (2 t, zusammen 2H), 3,20-3,45 (m, zusammen 2H), 3,81 und 3,85 (2 dist. t, zusammen 1H), 4,10 und 4,21 (2 t, zusammen 2H), 6,9-7,8 (m, 12H)

1,1-Bis[4-(tetrahydropyranyloxy)phenyl]-2-phenylbutan-1,4-diol

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,5-2,1 (m, 14H), 3,3-4,1 (m, 7H), 5,25-5,28 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,1-7,2 (m, 9H), 7,47 (d, 2H)

1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-1-[4-(tetrahydropyranyloxy)phenyl]butan-1,4-diol

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,5-2,1 (m, 8H), 3,2-4,0 (m, 5H), 5,27 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,9-7,32 (m, 9H), 7,5 (d, 2H)

1-(4-Chlorphenyl)-[4-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)phenyl]-2-phenylbutan-1,4-diol

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,37 und 1,40 und 1,42 und 1,46 (4s, zusammen 6H), 1,9-2,1 (m, 2H), 3,2-4,5 (m, 8H), 6,6-7,55 (m, 13H)

1,2-Diphenyl-1-[3-(tetrahydropyranyloxy)phenyl]butan-1,4-diol

wird ausgehend von Phenyl-[3-(tetrahydropyranyloxy)phenyl]methanon und Zimtaldehyd hergestellt. Die Verbindung wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

c) Dehydratisierung von 1,1,2-Triarylbutan-1,4-diol-Derivaten

4-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-4-(4-fluorphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol

[0047] 1-[4-(2-N,N-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbutan-1,4-diol (8,46 g, 0,02 mol) wird in 80 ml Essigsäureanhydrid für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird auf 60°C abgekühlt, und Acetylchlorid (7,85 g, 0,1 mol) wird zugesetzt. Das Gemisch wird für 4 h bei 80-90°C gerührt. Die Lösungsmittel werden verdampft. Lösung, die 5% Natriumhydroxid in 80%igem wässrigen Methanol enthält, wird zugesetzt,

und das Gemisch wird für 2 h bei RT gerührt. Methanol wird abgedampft. Wasser wird zugesetzt, und das Produkt wird in Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand (9,5 g) ist ein Gemisch aus E- und Z-Isomeren des Produktes. Die Isomeren werden durch Flashchromatographie getrennt (Elutionsmittel: Toluol:Triethylamin 9:1).

E-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,27 (s, 6H), 2,64 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,03 (t, 2H), 7,10-7,18 (m, 5H), 7,27 (dd, 2H)

Z-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,34 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,69 (t, 2H), 6,84 (dd, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,09-7,17 (m, 5H), 7,20 (d, 2H)

[0048] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-(4-Chlorphenyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-phenylbut-3-en-1-ol

E-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,27 (s, 6H), 2,64 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,10-7,34 (m, 9H)

4-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-(4-fluorphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol

E-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,74 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,74 (dist. t, 2H), 4,01 (dist. t, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,00-7,40 (m, 14H), aus dem das Signal 7,03 (t, 2H) identifiziert werden kann.

Z-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,79 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,84 (dist. t, 2H), 4,17 (dist. t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,69 (t, 2H), 6,83 (dd, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,00-7,45 (m, 14H), aus dem das Signal 7,20 (d, 2H) identifiziert werden kann.

4-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-3,4-bis(4-chlorphenyl)but-3-en-1-ol

E-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,70 (t, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,75 (dist. t, 2H), 4,03 (dist. t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 7,00-7,40 (m, 13H)

3,4-Bis(4-chlorphenyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]but-3-en-1-ol

wird als Nebenprodukt bei der Dehydratisierungsreaktion von 1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-1,2-bis(4-chlorphenyl)butan-1,4-diol produziert.

E-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,72 (t, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,80-3,96 (m, 4H), 6,59 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,00-7,40 (m, 8H)

Z-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 2,75 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,19 (d, 2H)

3,4-Bis(4-chlorphenyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]but-3-en-1-ol

E-Isomer, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,29 (s, 6H), 2,66 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,32 (d, 2H)

Z-Isomer, HCl-Salz, $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4): 2,77 (t, 2H), 3,03 (s, 6H), 3,53 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (d, 2H)

4,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol

Die Tetrahydropyranyl (THP)-Schutzgruppen werden in der Dehydratisierungsreaktion entfernt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,76 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 6,46 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,0-7,2 (m, 7H)

4-(4-Chlorphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol

Die THP-Schutzgruppe wird in der Dehydratisierungsreaktion entfernt.

E-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,65 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 6,29 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 7,00-7,15 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,33 (d, 2H)

Z-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,79 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,1-7,2 (m, 7H)

4-(4-Chlorphenyl)-4-[4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phenyl]-3-phenylbut-3-en-1-ol

Der 2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-Ring wird in der Reaktion abgespalten.

E-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,73 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,60-3,77 (m, 2H), 3,87-4,05 (m, 3H), 6,56 (d, 2H), 6,76

(d, 2H), 7,1-7,35 (m, 9H)

3-(4-Hydroxy-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenol

Die THP-Schutzgruppe wird in der Dehydratationsreaktion entfernt.

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,73 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 6,4-7,4 (m, 12H)

d) Umwandlung der Hydroxygruppe von 3,3,4-Triarylbut-3-en-1-olen in Chlor

durch Thionylchlorid

(E)-1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbut-1-en

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,74 (dist. t, 2H), 4,01 (dist. t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,10-7,40 (m, 12H)

(E)-1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-1,2-bis(4-chlorphenyl)but-1-en

¹H-NMR (CDCl₃): 2,90 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,76 (dist. t, 2H), 4,04 (dist. t, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,25-7,4 (m, 7H)

4-Chlor-1-[4-(2-chlorethoxy)phenyl]-1,2-bis(4-chlorphenyl)but-1-en (Nr. 6 und 7)

wird hergestellt aus 3,4-Bis(4-chlorphenyl)-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]but-3-en-1-ol.

E-Isomer (Nr. 6), ¹H-NMR (CDCl₃): 2,90 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,33 (d, 2H)

Z-Isomer (Nr. 7), ¹H-NMR (CDCl₃): 2,94 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,20 (d, 2H)

durch Triphenylphosphin-Tetrachlorkohlenstoff

1-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)phenyl-4-chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-en

[0049] Triphenylphosphin (0,19 g, 0,73 mmol) wird in Acetonitril (4 ml) gelöst. Tetrachlorkohlenstoff (0,237 g, 1,3 mmol) und Triethylamin (0,043 g, 0,43 mmol) wird zu der Lösung gegeben, und das Gemisch wird für eine halbe Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. 4-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)phenyl-4-(4-chlorphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol (0,2 g, 0,43 mmol, hergestellt aus 4-(4-Chlorphenyl)-4-[4-(2,3-dihydroxypropyloxy)phenyl]-3-phenylbut-3-en-1-ol durch Schützen der Diolgruppe als Acetonid) wird in Acetonitril gelöst, dem Reaktionsgemisch zugesetzt, und das Rühren wird für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand wird in 20 ml Methanol-Wasser-Lösung (8:2) gelöst. Die Lösung wird zweimal mit Petrolether (20 ml) am Siedepunkt extrahiert. Die Petrolether-Phasen werden kombiniert und einmal mit heißer Methanol-Wasser-Lösung gewaschen. Ausbeute 0,07 g.

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 1,37 und 1,41 (2 s, zusammen 6H), 2,91 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,70-4,14 (m, 4H), 4,39 (Quintett, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,05-7,4 (m, 9H)

e) Entfernung der Schutzgruppen

(E)-3-{4-[(Z)-4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy}propan-1,2-diol (Nr. 10)

[0050] 1-(2,2-Dimethyl[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)phenyl-4-chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-en wird in Ethanol gelöst, und zu der Lösung wird wässrige 2 N Salzsäure (5 ml) gegeben. Das Gemisch wird auf 40°C erwärmt, und das Rühren wird für eine Stunde fortgesetzt. Dann wird Ethanol verdampft, und das Produkt wird in Toluol extrahiert, welches mit Wasser gewaschen wird, getrocknet und zur Trockene eingeeengt wird. Ausbeute 0,45 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,91 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,60-4,15 (m, 5H), 6,56 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 9H)

Beispiel 2

O-Alkylierung von 4-(1,2-Diaryl-4-hydroxybut-1-enyl)phenol-Derivaten

4,4-Bis[4-(2-benzyloxyethoxy)phenyl]-3-phenylbut-3-en-1-ol

wird hergestellt aus 4,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol (Beispiel 1c) und Benzyl-2-Bromethylether durch PTC-Reaktion nach dem in Beispiel 1a beschriebenen Verfahren.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,78 (t, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,74, 3,84, 4,02 und 4,17 (4 dist. t, zusammen 8H), 4,59 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,09-7,40 (m, 17H)

[0051] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(E)-4-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-(4-chlorphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol

¹H-NMR (CDCl₃): 2,74 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 14H)

(Z)-4-[3-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

¹H-NMR (CDCl₃): 2,75 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,63-3,66 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,47-7,40 (m, 19H)

(Z)-4-[4-(2-Methylthioethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

[0052] Die Verbindung wird unter Verwendung des in Beispiel 1a beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei von 4-(4-Hydroxyphenyl)-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol (Herstellung beschrieben in US-Patent Nr. 4 996 225) und 2-Chlorethylmethylsulfid ausgegangen wird.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,16 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,59 (q, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,55 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,05-7,40 (m, 10H)

(Z)-4-[4-(3-Benzyloxypropoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

wird durch dasselbe Verfahren unter Verwendung von Benzyl-3-brompropylether als Reagens hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,00 (Quintett, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,59 (2x t, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,11-7,40 (m, 15H)

(E)-4-(4-Chlorphenyl)-3-phenyl-4-(4-{2-[2-(tetrahydropyranloxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)but-3-en-1-ol

[0053] NaH (0,09 g, 2,69 mmol) wird mit Dimethylformamid (DMF) (30 ml) gemischt. (E)-4-(4-Chlorphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol wird in der Lösung aufgelöst, und das Gemisch wird auf 60°C erhitzt und für eine halbe Stunde gerührt. 2-[(2-(Tetrahydropyranloxy)ethoxy)ethylchlorid (0,83 g, 4,03 mmol), gelöst in DMF (5 ml), wird zu der Lösung gegeben, und das Erhitzen wird für 3 Stunden fortgesetzt. Eine gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung (30 ml) und Toluol (30 ml) werden zu den gekühlten Reaktionsgemischen gegeben, und das Rühren wird für 10 Minuten fortgesetzt. Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Schicht wird mit Toluol (30 ml) extrahiert. Die Toluol-Phasen werden kombiniert und mit wässrigem 2 N Natriumhydroxid gewaschen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und zur Trockene eingeengt. Ausbeute 1,4 g, 99%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-1,90 (m, 6H), 2,70 (t, 2H), 3,4-3,94 (m, 10H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 7,05-7,35 (m, 9H)

[0054] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(Z)-3,4-Diphenyl-4-(4-{2-[(2-(tetrahydropyranloxy)ethoxy)ethoxy]phenyl)but-3-en-1-ol

wird durch dasselbe Verfahren wie die vorherige Verbindung hergestellt, wobei von 4-(4-Hydroxyphenyl)-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol (Herstellung in US-Patent 4 996 225 beschrieben) und 2-[2-(Tetrahydropyranloxy)ethoxy]ethylchlorid ausgegangen wird.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-1,91 (m, 6H), 2,74 (t, 2H), 3,4-4,0 (m, 12H), 4,61 (m, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,05-7,35 (m, 10H)

4-(4-Fluorphenyl)-3-phenyl-4-(4-{2-[2-(tetrahydropyranyloxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)but-3-en-1-ol

E-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,38-1,90 (m, 6H), 2,75 (t, 2H), 3,32-4,03 (m, 10H), 4,00 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,04 (t, 2H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,27 (dd, 2H)

Z-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,40-1,90 (m, 6H), 2,79 (t, 2H), 3,43-4,03 (m, 10H), 4,15 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,69 (t, 2H), 6,83 (dd, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,19 (d, 2H)

(Z)-4-[4-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,37 und 1,41 (2s, zusammen 6H), 2,75 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,70-4,10 (m, 4H), 4,39 (Quintett, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H)

{4-[1-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy}essigsäureethylester

wird aus 4-(4-Chlorphenyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-3-phenylbut-3-en-1-ol (Beispiel 1c) und Ethylbromacetat nach dem in Beispiel 1a beschriebenen Verfahren unter Verwendung von NaH als Base hergestellt.

E-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,25 (t, 3H), 2,74 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 9H)

Z-Isomer $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,31 (t, 3H), 2,78 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,15-7,30 (m, 7H)

b) Umwandlung der Hydroxylgruppe in Chlor

1,1-Bis[4-(2-benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-2-phenylbut-1-en

[0055] Die Umwandlung der Hydroxylgruppe in Chlor wird unter Verwendung von Thionylchlorid als Reagens nach dem in Beispiel 1d beschriebenen Verfahren durchgeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,94 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,73 und 3,83 (2 dist. t, zusammen 4H), 4,00 und 4,16 (2 dist. t, zusammen 4H), 4,58 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 17H)

[0056] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(E)-1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-en

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,91 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 14H)

(Z)-4-Chlor-1-[4-(2-methylthioethoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en (Nr. 11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,16 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 6,55 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,45-7,45 (m, 10H)

(Z)-1-[3-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-1,2-diphenylbut-1-en

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,92 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,47-7,40 (m, 19H)

(Z)-1-[4-(3-Benzyloxypropoxy)phenyl]-4-chlor-1,2-diphenylbut-1-en

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,0 (Quintett, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,11-7,40 (m, 15H)

(Z)-1,2-Diphenyl-4-chlor-4-(4-{2-[2-(tetrahydropyranyloxy)ethoxy]ethoxy}phenyl)but-1-en

[0057] Die Umwandlung der Hydroxylgruppe in Chlor wird unter Verwendung von Ph_3P und CCl_4 als Reagentien nach dem in Beispiel 1d beschriebenen Verfahren durchgeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,30-1,90 (m, 6H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,4-4,0 (m, 10H), 4,62-4,65 (m, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,05-7,35 (m, 10H)

[0058] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(Z)-4-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]methyl-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan

¹H-NMR (CDCl₃): 1,37 und 1,41 (2s, zusammen 6H), 2,91 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,7-4,1 (m, 4H), 4,39 (Quintett, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,10-7,41 (m, 10H)

(E)-1-(4-{2-[(2-Chlorethoxy)ethoxy]phenyl}-4-chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-en (Nr. 14)

Die Tetrahydropyranoxygruppe wird auch in der Reaktion in Chlor umgewandelt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,94 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,65 (dist. t, 2H), 3,8-3,85 (m, 4H), 4,0-4,06 (m, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 9H)

(E)-1-(4-{2-[(2-Chlorethoxy)ethoxy]phenyl}-4-chlor-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbut-1-en (Nr. 15)

Die Tetrahydropyranoxygruppe wird in der Reaktion auch in Chlor umgewandelt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,91 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,62 (dist. t, 2H), 3,74-3,85 (m, 4H), 4,01 (dist. t, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,09-7,22 (m, 5H), 7,27 (dd, 2H)

c) Entfernung der Schutzgruppen

(Z)-2-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethoxy}ethanol (Nr. 19)

[0059] Der Tetrahydropyranylether wird mit H⁺/EtOH unter Verwendung des in Beispiel 1e beschriebenen Verfahrens gespalten.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,61, 3,68, 3,77 (3 dist. t, 6H), 4,00 (dist. t, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H)

[0060] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung, die im Rahmen der Erfindung liegt, hergestellt:

(Z)-3-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]propan-1,2-diol (Nr. 20)

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,58-4,10 (m, 5H), 6,53 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10-7,41 (m, 10H)

Beispiel 3

a) (Z)-4-[4-(2-Imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

[0061] (Z)-4-[4-(2-Bromethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol (Herstellung, beschrieben im US-Patent 4 996 225) (4,97 g, 0,0117 mol) wird in Methylethylketon (50 ml) und Kaliumcarbonat (4,8 g, 0,035 mol) gelöst, und Imidazol-Natriumsalz (2,11 g, 0,0234 mol) wird der Lösung zugesetzt. Das Gemisch wird gerührt und für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Lösung filtriert, und das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgelöst, mit einer wässrigen 2 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird aus dem Gemisch aus Toluol und Acetonitril umkristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,75 (t, 2H), 3,59 (dist. t, 2H), 4,07 (dist. t, 2H), 4,23 (dist. t, 2H), 6,51 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,05-7,40 (m, 10H), 7,51 (s, 1H)

(Z)-4-[4-(2-Methylaminoethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

[0062] (Z)-4-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol (hergestellt als (Z)-4-[4-(2-Bromethoxy)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol, dessen Herstellung im US-Patent Nr. 4 996 225 beschrieben ist) (2,0 g, 0,0052 mol) und Methylamin in 40%iger wässriger Lösung (5 ml, 0,065 mol) werden mit Dimethylformamid (8 ml) vermischt. Das Gemisch wird in einem versiegelten Rohr 60°C für 8 Stunden erhitzt. Zu dem Gemisch werden 60 ml Wasser gegeben, und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit einer wässrigen 2 N Salzsäurelösung gewaschen. Die Wasserphase wird mit 2 N Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Ausbeute 1,5 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,39 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H)

b) (Z)-4-(4-{2-[(2-Benzyloxyethyl)methylamino]ethoxy}phenyl)-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

[0063] Hergestellt durch Verwendung desselben PTC-Verfahrens wie in Beispiel 1a unter Verwendung von Benzyl-2-bromethylether als Reagens.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,35 (s, 3H), 2,70, 2,75, 2,79 (3 t, 6H), 3,56 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,10-7,20 (m, 5H), 7,25-7,35 (m, 10H)

c) (Z)-1-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}-1H-imidazol (Nr. 21)

[0064] wird nach dem Beispiel 1d unter Verwendung von Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff als Reagentien hergestellt. Eine Reinigung des Produktes erfolgt durch Verdampfen von Acetonitril und Lösen des Rückstands in einer sauren Methanol-Wasser (8:1)-Lösung und Extrahieren von Triphenylphosphin mit Toluol (dreimal bei Raumtemperatur). Die Methanol-Wasser-Lösung wird alkalisch gemacht, und das Produkt wird mit Toluol extrahiert. Die Toluol-Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingeeengt. Das Produkt wird aus Ethylacetat als HCl-Salz kristallisiert. Ausbeute 46%.

¹H-NMR (HCl-Salz, MeOH-d₄): 2,89 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,98 (s, 1H)

(Z)-(2-Benzyloxyethyl)-{2-[4-(4-chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxyethyl]}methylamin

wird entsprechend Beispiel 1d unter Verwendung von Thionylchlorid als Reagens hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,35 (s, 3H), 2,70, 2,79 (2 t, 4H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 15H)

d) (Z)-2-({2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}methylamino)ethanol (Nr. 22)

wird nach demselben Verfahren wie 1 e unter Verwendung von Zn und Acetylchlorid als Reagentien hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,32 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,05-7,40 (m, 10H)

Beispiel 4

a) 2-(4-Chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon

[0065] Anisol (13,9 g, 0,13 mol) wird zu einer gerührten Lösung von 4-Chlorphenylethansäure (20,0 g, 0,12 mol) in Trifluoressigsäureanhydrid (16,5 ml, 0,12 mol) gegeben. Das Gemisch wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Eiswasser wird zugegeben, und das kristallisierte Produkt wird auf einem Sinter gesammelt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute ist 20,4 g, 67%.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,86 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,98 (d, 2H)

[0066] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon

¹H-NMR (CDCl₃): 3,87 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 7,22 (dd, 2H), 7,99 (d, 2H)

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon

¹H-NMR (CDCl₃): 3,84 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,99 (d, 2H)

b) 2-(4-Chlorphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon

[0067] Aluminiumchlorid (29,8 g, 0,223 mol) wird in kleinen Portionen zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanon (19,4 g, 0,074 mol) in Toluol (300 ml) gegeben. Das Gemisch wird auf 60°C erwärmt, und das Rühren wird für 2 h fortgesetzt. Zu dem gekühlten Gemisch wird verdünnte Salzsäure gegeben. Zum Auflösen des Produktes wird Ethylacetat zugesetzt. Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden getrocknet, und die Lösungsmittel werden abgedampft. Das Produkt wird aus Toluol umkristallisiert. Die Ausbeute ist 17 g, 93%.

¹H-NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 4,19 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)

[0068] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(4-Fluorphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 4,20 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,00 (t, 2H), 7,22 (dd, 2H), 7,91 (d, 2H)

1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanon

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH-d}_4$): 4,20 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,90 (d, 2H)

c) O-Alkylierung von 4-Hydroxydesoxybenzoin-Derivaten

Bei PTC-Bedingungen

2-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]ethanon

[0069] 10%iges wässriges Natriumhydroxid wird zu dem Gemisch, das 2-(4-Chlorphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanon (6,0 g, 0,024 mol), TBABr (0,9 g) in Toluol (60 ml) enthält, bei 60°C gegeben. Das Gemisch wird für 30 min gerührt, N,N-Dimethylaminoethylchloridhydrochlorid (3,6 g, 0,025 mol) wird zugesetzt und das Rühren wird für 3 h bei 70-75°C fortgesetzt.

[0070] Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Toluol extrahiert. Die kombinierten Toluol-Phasen werden eingeengt, wobei das Produkt erhalten wird (1,85 g, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,34 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,97 (d, 2H)

[0071] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung hergestellt:

1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-(4-fluorphenyl)ethanon

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,34 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 7,22 (dd, 2H), 7,98 (d, 2H)

Mit K_2CO_3 in 2-Butanon

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-2-phenylethanon

[0072] 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanon (17 g, 0,08 mol) wird in 2-Butanon (200 ml) aufgelöst, und Kaliumcarbonat (33,1 g, 0,24 mol) und 2-Benzyloxyethylbromid (25,8 g, 0,12 mol) wird der Lösung zugesetzt. Das Gemisch wird gerührt und für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird die Lösung filtriert, und das Filtrat wird zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Toluol aufgelöst, mit einer wässrigen 2 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das Produkt wird aus Ethanol kristallisiert. Ausbeute 23,2 g, 84%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,80-3,86 (m, 2H), 4,20-4,22 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 10H), 7,90 (d, 2H)

[0073] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-2-(4-chlorphenyl)ethanon

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,84 (dist. t, 2H), 4,20 (dist. t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,96 (d, 2H)

2-(3-Methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]ethanon

1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(3-methoxyphenyl)ethanon und 1-(2-Chlorethyl)piperidinhydrochlorid werden als Ausgangsmaterialien verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,37-1,52 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 4H), 2,50 (br.t, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,19 (s, 2H), 6,73-6,90 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,96 (d, 2H)

2-(2-Methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]ethanon

1-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-methoxyphenyl)ethanon und 1-(2-Chlorethyl)piperidinhydrochlorid werden als Ausgangsmaterialien verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,40-1,53 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 2,51 (br,t, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,16 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,84-7,00 (m, zusammen 4H), darunter 6,92 (d, 2H), 7,14-7,30 (m, 2H), 8,00 (d, 2H).

d) C-Alkylierung von Desoxybenzoin-Derivaten

4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]butan-1-on

[0074] Das Gemisch, das 2-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]ethanon (6,3 g, 0,020 mol) und TBABr (0,5 g) in Toluol (70 ml) enthält, wird auf 70°C erwärmt, und es wird 48%iges wässriges Natriumhydroxid (70 ml) zugesetzt. Das Gemisch wird für 30 min gerührt, und (2-Bromomethoxymethyl)benzol (5,5 g, 0,025 mol) wird tropfenweise bei 85-90°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 95-100°C für 3 h gerührt. Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Toluol extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das restliche Produkt (9,0 g) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,93-2,15 und 2,38-2,58 (2 m, zusammen 2H), 2,32 (s, 6H), 2,72 (t, 2H), 3,25-3,55 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,82 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,15-7,40 (m, 9H), 7,92 (d, 2H)

[0075] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-Benzyloxy-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-(4-fluorphenyl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,95-2,15 und 2,40-2,60 (2 m, zusammen 2H), 2,31 (s, 6H), 2,71 (t, 2H), 3,25-3,55 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,83 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,94 (t, 2H), 7,10-7,40 (m, 7H), 7,93 (d, 2H)

4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,95-2,15 und 2,35-2,55 (2 m, zusammen 2H), 3,30-3,55 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,82 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 9H), 7,93 (d, 2H)

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-2-phenyl-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,4-1,9 (m, 6H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,4-2,65 (m, 1H), 3,2-4,05 (m, 6H), 4,1-4,2 (m, 2H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H), 7,96 (d, 2H)

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-2-(4-chlorphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,30-1,90 (m, 6H), 1,95-2,15 und 2,38-2,58 (2 m, zusammen 2H), 3,20-4,05 (m, 6H), 4,16 (dist. t, 2H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,13-7,40 (m, 9H), 7,94 (d, 2H)

1,2-Bisphenyl-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,4-1,9 (m, 6H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,4-2,65 (m, 1H), 3,2-3,9 (m, 4H), 4,45-4,5 (m, 1H), 4,85 (t, 1H), 7,1-7,5 (m, 8H), 8,00 (d, 2H)

2-(3-Methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,40-1,90 (m, 13H), 1,95-2,2 (m, 1H), 2,48 (br,t, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,20-3,90 (m, 4H), worunter 3,76 (s, 3H) ist, 4,11 (t, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 6,73 (dd, 2H), 6,80-6,95 (m, 4H), 7,21 (t, 1H), 7,96 (d, 2H)

2-(2-Methoxyphenyl)-1-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,30-1,90 (m, 13H), 1,95-2,15 (m, 1H), 2,48 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,20-4,00 (m, 4H), worunter 3,88 (s, 3H) ist, 4,09 (t, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 6,73-6,90 (m, 4H), 7,14-7,30 (m, 2H), 7,97 (d, 2H)

e) Grignard-Reaktion mit Desoxybenzoin-Derivaten

4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-phenylbutan-1-ol

[0076] 4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]butan-1-on (9,4 g, 0,021 mol) wird zu einem Grignard-Reagens gegeben, das aus Brombenzol (13,1 g, 0,083 mol) und Mg-Spänen (2,0 g, 0,083 mol) in trockenem Tetrahydrofuran hergestellt worden war, gegeben. Das Gemisch wird für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Gesättigte Ammoniumchloridlösung wird zu dem gekühlten Reaktionsgemisch gegeben, die THF-Schicht wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird mit Toluol extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, und die Lösungsmittel werden abgedampft. Das zurückbleibende Produkt (10,7 g) wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

[0077] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-Benzyloxy-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-(4-fluorphenyl)-1-phenylbutan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1-(3-Benzyloxyphenyl)-1-[4-(2-benzyloxyethoxy)phenyl]-2-phenyl-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1-[4-(Benzyloxyethoxy)phenyl]-2-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2-(3-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

2-(2-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1-[3-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1,2-diphenyl-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1-[4-(2-Benzyloxyethylsulfanyl)phenyl]-1,2-diphenyl-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

1-[4-(2-Dimethylaminoethylsulfanyl)phenyl]-1,2-diphenyl-4-(tetrahydropyran-2-yl)butan-1-ol

wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

f) Dehydratation der Triarylbutandiol-Derivate

(2-{4-[4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)dimethylamin

[0078] 4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-phenylbutan-1-ol (10,7 g) wird in Methanol (70 ml) gelöst, und es wird konzentrierte Salzsäure zugegeben, um die Lösung sauer zu machen. Das Gemisch wird für 4,5 h bei Raumtemperatur und dann bei 50°C für 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, und das Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Toluol:Triethylamin 24:1). Die Ausbeute als Gemisch von E- und Z-Isomeren (1:2) ist 5,6 g.

¹H-NMR (Gemisch aus Z- und E-Isomeren, CDCl₃): 2,28 und 2,34 (2s, 6H), 2,64 und 2,73 (2t, 2H), 2,78 und

2,83 (2t, 2H), 3,40 und 3,42 (2t, 2H), 3,93 und 4,07 (2t, 2H), 4,36 und 4,38 (2s, 2H), 6,55-7,40 (m, 18H), woraus 6,58 und 6,75 (2d, 4H) identifiziert werden können.

[0079] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

(2-{4-[4-Benzyloxy-2-(4-fluorphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)dimethylamin

¹H-NMR (Gemisch aus Z- und E-Isomeren, CDCl₃): 2,28 und 2,34 (2s, 6H), 2,65 und 2,74 (2t, 2H), 2,78 und 2,83 (2t, 2H), 3,41 und 3,43 (2t, 2H), 3,93 und 4,07 (2t, 2H), 4,37 und 4,39 (2s, 2H), 6,50-7,40 (m, 18H), aus denen 6,58 und 6,75 (2d, 4H) identifiziert werden können.

(2-{4-[4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-1-enyl]phenoxy}ethyl)dimethylamin

¹H-NMR (Gemisch aus Z- und E-Isomeren, CDCl₃): 2,30 und 2,35 (2s, 6H), 2,67 und 2,76 (2t, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,69 und 3,81 (2s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,56 und 6,86 (2d, 2H), 6,58 und 6,85 (2d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 11H)

4-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol

wird nach dem Verfahren von Beispiel 1c hergestellt. Die Z- und E-Isomeren werden durch Flashchromatographie, Elutionsmittel: Toluol:Methanol, 99:1, getrennt.

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,76 (t, 2H), 3,57 (br,t, 2H), 3,75 (dist. t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,03 (dist. t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H)

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,76 (t, 2H), 3,58 (br,t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (dist. t, 2H), 4,17 (dist. t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H)

[0080] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

3-(3-Methoxyphenyl)-4-phenyl-4-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]but-3-en-1-ol

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 1,33-1,50 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 4H), 2,45 (br,t, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 6,55 (d, 2H), 6,63-6,77 (m, 3H), 6,79 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H)

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-1,55 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 4H), 2,51 (br,t, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,6-7,25 (m, 13H)

3-(2-Methoxyphenyl)-4-phenyl-4-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]but-3-en-1-ol

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 1,33-1,48 (m, 2H), 1,48-1,65 (m, 4H), 2,43 (br,t, 4H), 2,20-2,50 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,43-3,60 (t, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,93 (t, 2H), 6,52 (d, 2H), 6,70-6,90 (m, 2H), worunter 6,82 (d, 2H) ist, 7,05-7,43 (m, 7H)

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 1,38-1,52 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 4H), 2,51 (br,t, 4H), 2,38-2,58 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,45-3,65 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,6-7,35 (m, 13H)

(E)-4-(3-Benzyloxyphenyl)-4-[4-(2-benzyloxyethoxy)phenyl]-3-phenylbut-3-en-1-ol

¹H-NMR (CDCl₃): 2,73 (t, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,7-3,76 (m, 2H), 4,0-4,03 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,8-6,95 (m, 2H), 7,05-7,35 (m, 17H)

(Z)-4-[4-(2-Benzyloxyethylsulfanyl)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

¹H-NMR (CDCl₃): 2,75 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 4,47 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,1-7,4 (m, 15H)

(Z)-4-[4-(2-Dimethylaminoethylsulfanyl)phenyl]-3,4-diphenylbut-3-en-1-ol

MS: EI, m/e 403 (M⁺, 1%), 332 (1%), 72 (12%), 58 (100%)

g) Entfernung der Benzylschutzgruppe

3-(4-Chlorphenyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-4-phenylbut-3-en-1-ol

[0081] (2-{4-[4-Benzyloxy-2-(4-chlorphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)dimethylamin (1,1 g, 2,1 mmol) wird in Toluol gelöst, Zn-Pulver (0,4 g, 6,1 mmol) und Acetylchlorid (0,6 g, 7,6 mmol) werden zugesetzt, und das Gemisch wird bei 40°C für 3 h gerührt. Zusätzliches Zn (0,5 g) und Acetylchlorid (0,6 g) werden zugegeben, und das Rühren wird für weitere 5 h fortgesetzt. Ethylacetat wird zugesetzt, und das Präzipitat wird abfiltriert. Die Lösungsmittel werden verdampft, und der Rückstand wird in Methanol gelöst. Der Acetatester des Produktes wird hydrolysiert, indem das Gemisch mit 48%igem wässrigen Natriumhydroxid alkalisch gemacht wird und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Methanol wird verdampft, und der Rückstand wird in Toluol gelöst und mit Wasser gewaschen. Toluol wird verdampft, und die Isomeren des Produktes werden durch Flashchromatographie getrennt. Die Ausbeute des Z-Isomers ist 0,25 g und die des E-Isomers ist 0,15 g.

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,28 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 5H)

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,34 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,80-7,30 (m, 13H)

[0082] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

4-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-3-(4-fluorphenyl)-4-phenylbut-3-en-1-ol

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,27 (s, 6H), 2,64 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,86 (t, 2H), 7,00-7,40 (m, 7H)

E-Isomer ¹H-NMR (E-Isomer, CDCl₃): 2,35 (s, 6H), 2,75 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,75-7,40 (m, 13H)

3-(4-Chlorphenyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,28 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,94 (t, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,19 (d, 2H)

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,33 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,17 (d, 2H)

h) Umwandlung der Hydroxylgruppe in Chlor

1-(2-{4-[4-Chlor-2-(3-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin (Nr. 28 und 29)

Z-Isomer (Nr. 28): ¹H-NMR (HCl-Salz, MeOH-d₄): 1,45-2,10 (m, 6H), 2,92 (t, 2H), 3,06 (dt, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,47-3,66 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 4,27 (dist. t, 2H), 6,70-6,85 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 7,15 (dt, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H)

E-Isomer (Nr. 29): ¹H-NMR (HCl-Salz, MeOH-d₄): 1,45-2,15 (m, 6H), 2,96 (t, 2H), 3,12 (dt, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,58-3,75 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 4,44 (dist. t, 2H), 6,65-6,83 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,01-7,18 (m, 6H), 7,31 (d, 2H)

1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin (Nr. 30 und 31)

Z-Isomer (Nr. 30): ¹H-NMR (HCl-Salz, MeOH-d₄): 1,50-2,05 (m, 6H), 2,88 (t, 2H), 3,05 (dt, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,45-3,65 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,25 (dist. t, 2H), 6,65-6,79 (m, 3H), 6,88-7,00 (m, 4H), 7,20 (dt, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H)

E-Isomer (Nr. 31): ¹H-NMR (HCl-Salz, MeOH-d₄): 1,55-2,20 (m, 6H), 2,92 (t, 2H), 3,13 (dt, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,58-3,75 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (dist. t, 2H), 6,73 (dt, 1H), 6,89-7,30 (m, 7H), 7,08 (d, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,32 (d, 2H)

(Z)-1-[4-(2-Benzyloxyethylthio)phenyl]-1,2-diphenyl-4-chlorbut-1-en

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 15H)

(Z)-1-[4-(2-Dimethylaminoethylthio)phenyl]-1,2-diphenyl-4-chlorbut-1-en (Nr. 32)

¹H-NMR (CDCl₃): 2,28 (s, 6H), 2,46 (dist. t, 2H), 2,85-2,95 (m, 4H), 3,41 (dist. t, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,00-7,40 (m, 10H)

1-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-2-(4-chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-1-en

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,93 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,76 (dist. t, 2H), 4,04 (dist. t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H)

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,93 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (dist. t, 2H), 4,18 (dist. t, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,92 (2H), 7,06 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H)

(E)-1-(3-Benzyloxyphenyl)-1-[4-(2-benzyloxyethoxy)phenyl]-4-chlor-3-phenylbut-1-en

[0083] Die Verbindung wird durch das im Beispiel 1d beschriebene Verfahren unter Verwendung von Ph₃P und CCl₄ als Reagentien hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,93 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,85-7,50 (m, 19H)

(Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylthio]ethanol (Nr. 36)

wird gemäß dem Verfahren von Beispiel 2g hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,93 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H)

Beispiel 5

a) 1-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-2-(2-chlorphenyl)ethanon

[0084] 1-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-2-(2-chlorphenyl)ethanon wird nach dem in Beispiel 4a beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 2-Chlorethoxybenzol und 2-Chlorphenylessigsäure als Ausgangsmaterialien hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,85 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,39-7,50 (m, 1H), 8,04 (d, 2H)

[0085] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung hergestellt:

¹H-NMR (CDCl₃): 3,83 (t, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 8,00 (d, 2H)

b) 2-(2-Chlorphenyl)-1-[4-(2-piperidinyloxy)phenyl]ethanon

[0086] Das Gemisch aus 1-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-2-(2-chlorphenyl)ethanon (4 g, 13 mmol) und Piperidin (5,8 g, 68 mmol) in 80%igem wässrigen Aceton (50 ml) wird für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Weitere Portionen von 0,3 g Piperidin werden dreimal in Intervallen von 4 h zu dem Gemisch gegeben. Die Lösungsmittel werden verdampft. Diethylether wird zugesetzt, und das präzipitierte Piperidinhydrochlorid wird abfiltriert. Diethylether wird verdampft, und das zurückbleibende Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel Toluol:Triethylamin, 9:1). Die Ausbeute ist 4,1 g, 89%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,38-1,56 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 4H), 2,45-2,62 (m, 4H), 2,79 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,19-7,25 und 3,37-7,44 (2 m, zusammen 4H), 8,01 (d, 2H)

1-[4-(2-Imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenylethanon

wird aus 1-[4-(2-Chlorethoxy)phenyl]-2-phenylethanon und Imidazol in DMF unter Verwendung von Natriumhydrid als Base nach dem in Beispiel 1a beschriebenen Verfahren hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 4,22 (s, 2H), 4,20-4,37 (m, 4H), 6,88 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 7,97 (d, 2H)

c) 2-(2-Chlorphenyl)-1-[4-(2-piperidinyloxy)phenyl]-4-(tetrahydropyranloxy)butan-1-on

[0087] 2-(2-Chlorphenyl)-1-[4-(2-piperidinyloxy)phenyl]-4-(tetrahydropyranloxy)butan-1-on wird durch die PTC-Reaktion nach dem in Beispiel 4d beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-(2-Chlorphe-

nyl)-1-[4-(2-piperidinyloxy)phenyl]ethanon (1,5 g, 4,2 mmol) und 2-Tetrahydropyranloxy-1-iodethan (1,3 g, 5,1 mmol) als Ausgangsmaterialien verwendet wurden. Das Produkt (1,6 g) wird für den folgenden Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung angesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): aus dem komplexen Spektrum können identifiziert werden 2,40-2,60 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,50-4,62 (m, 1H), 5,24-5,36 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,10-7,25 und 3,37-7,44 (2 m, zusammen 4H), 7,98 (d, 2H)

[0088] Unter Verwendung desselben Verfahrens wurde die folgende Verbindung hergestellt:

1-[4-(2-Imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenyl-4-(tetrahydropyranloxy)butan-1-ol

¹H-NMR (CDCl₃): 1,4-1,9 (m, 6H), 1,95-2,2 (m, 1H), 2,4-2,60 (m, 1H), 3,2-3,9 (m, 4H), 4,2-4,37 (m, 4H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,79 (dt, 1H), 6,80 (dd, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15-7,3 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,95 (d, 2H)

d) 2-(2-Chlorphenyl-1-phenyl-1-[4-(2-piperidinyloxy)phenyl]-4-(tetrahydropyranloxy)butan-1-ol

wird nach dem in Beispiel 4e beschriebenen Verfahren hergestellt. Das Produkt wird im folgenden Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

[0089] Unter Verwendung desselben Verfahrens werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1-[4-(2-Imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenyl-4-(tetrahydropyranloxy)-1-[3-(tetrahydropyranloxy)phenyl]butan-1-ol

[0090] Die Verbindung wird im nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

e) 3-(2-Chlorphenyl)-4-phenyl-4-[4-(2-piperidin-1-ylethoxy)phenyl]but-3-en-1-ol

[0091] 2-(2-Chlorphenyl-1-phenyl-1-[4-(2-piperidinyloxy)phenyl]-4-(tetrahydropyranloxy)butan-1-ol wird nach dem in Beispiel 1c beschriebenen Verfahren dehydratisiert. Das Z-Isomer des Produktes wird durch Flashchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Toluol-Triethylamin, 13:1).

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 1,35-1,48 (m, 2H), 1,48-1,68 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 2,58-2,87 (m, 2H), 3,47-3,67 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,07-7,41 (m, 9H)

[0092] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung hergestellt.

3-{4-Hydroxy-1-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenylbut-1-enyl}phenol

E-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 2,83 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,11 (dist. t, 2H), 4,20 (t, 2H), 6,48 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,66-6,9 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,08-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H)

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 2,73 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 4,23-4,4 (m, 4H), 6,35-7,23 (m, 15H), 7,55 (s, 1H)

f) (Z)-1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-chlorphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin (Nr. 38)

wird nach dem in Beispiel 1d beschriebenen Verfahren hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,33-1,49 (m, 2H), 1,49-1,68 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 2,80-3,50 (m, 2H), 3,25-3,56 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,54 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,06-7,43 (m, 9H)

[0093] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegt, hergestellt.

3-{4-Chlor-1-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenylbut-1-enyl}phenol (Nr. 39 und 40)

E-Isomer (Nr. 39): ¹H-NMR (CDCl₃): 2,94 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 4,07 (dist. t, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,50 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,70-6,81 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,10-7,24 (m, 7H), 7,51 (s, 1H)

Z-Isomer (Nr. 40): ¹H-NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄, HCl-Salz): 2,90 (dist. t, 2H), 3,40 (dist. t, 2H), 4,33 (dist. t, 2H), 4,65 (dist. t, 2H), 6,35-7,25 (m, 13H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,20 (s, 1H)

Beispiel 6

a) (4-Aminophenyl)phenylmethanon

[0094] 4-Nitrobenzophenon (5,0 g, 0,022 mol) wird in Ethanoldichlormethan (40 ml:30 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit 10% Palladium-auf-Kohle (0,5 g) als Katalysator hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, und das Filtrat wird zur Trockene eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt. Ausbeute 5,2 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 6,67 (d, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 7,7-7,6 (m, 4H)

b) McMurry-Reaktion

4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamin

[0095] Zink (10,0 g, 0,154 mol) und Tetrahydrofuran (THF) (120 ml) werden in den Reaktionskolben gegeben und auf -10°C gekühlt. Zu dem Gemisch wird tropfenweise Titan-tetrachlorid (14,4 g, 0,076 mol) bei etwa -10°C gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird es auf 40°C abgekühlt und (4-Aminophenyl)phenylmethanon (5,1 g, 0,025 mol) und 3-Chlorpropiofenon (4,36 g, 0,0258 mol) werden in THF (50 ml) gelöst und zu dem Gemisch gegeben. Das Refluxieren wird für weitere 3,5 Stunden fortgesetzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird in wässrige Kaliumcarbonatlösung (14 g K₂CO₃ + 140 ml Wasser) gegossen und über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wird filtriert, und das Präzipitat wird dreimal mit THF gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 9,6 g Z-Isomer, das das einzige Isomer ist.

Z-Isomer ¹H-NMR (CDCl₃): 2,90 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 6,32 (d, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 10H)

[0096] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung, die im Rahmen der Erfindung liegt, hergestellt:

N-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenyl-N',N'-dimethylethan-1,2-diamin (Nr. 47)

[0097] Ausgangsmaterialien sind [4-(2-Dimethylaminoethylamino)phenyl]phenylmethanon (Herstellung beschrieben in dem US-Patent Nr. 5 693 674) und 3-Chlorpropiofenon.

Z-Isomer ¹H-NMR (als HCl-Salz, MeOH-d₄): 2,95 (s, 6H), 2,99 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,15-7,40 (m, 10H)

c) (Z)-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamino]essigsäure-Ethylester

[0098] (Z)-4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamin (2,0 g, 5,99 mmol), Ethanol (30 ml), Ethylbromacetat (2,5 g, 15 mmol) und Natriumacetat (2,4 g, 17,9 mmol) werden in den Reaktionskolben gegeben und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel verdampft, und der Rückstand wird in Wasser und Ethylacetat gelöst. Die Ethylacetat-Phase wird getrocknet und zur Trockene eingengt. Ausbeute 2,9 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (t, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 4,20 (q, 2H), 6,25 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H)

d) (Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamino]ethanol (Nr. 41)

[0099] (Z)-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamino]essigsäure-ethylester (2,9 g, 6,9 mmol) wird in Tetrahydrofuran gelöst, und Lithiumaluminiumhydrid (0,34 g, 8,97 mmol) wird während fünfzehn Minuten in kleinen Portionen zugesetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Dann wird das Lösungsmittel zur Trockene eingengt, und der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetat-Phase wird zur Trockene eingengt, und das Produkt wird durch Flashchromatographie mit Toluol:Methanol:Triethylamin-Lösung (10:0,3:0,3) als Elutionsmittel gereinigt. Ausbeute 0,47 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,89 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 6,29 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H)

Beispiel 7

a) 4-{2-[4-(2-Benzyloxyethoxy)phenyl]-1-(2-chlorethyl)-2-phenylvinyl}phenol

[0100] wird nach dem Verfahren von Beispiel 6b unter Verwendung von [(4-Benzyloxyethoxy)phenyl]phenyl-

methanon und 3-Chlor-1-(4-hydroxyphenyl)propan-1-on als Ausgangsmaterialien hergestellt. Das Produkt ist ein Gemisch aus Z- und E-Isomeren.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,88 und 2,93 (2t, 2H), 3,42 und 3,43 (2t, 2H), 3,74 und 3,84 (2 dist. t, 2H), 4,01 und 4,16 (2 dist. t, 2H), 4,58 und 4,65 (2s, 2H), 6,55-7,40 (m, 18H)

Beispiel 8

{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}methylprop-2-ynylamin (Nr. 44)

[0101] wird gemäß Beispiel 1a, ausgehend von (Z)-4-Chlor-1,2-diphenyl-1-[4-[2-(N-methylamino)ethoxy]phenyl]-1-buten (Herstellung im US-Patent Nr. 5 411 173 beschrieben) und Propargylbromid, hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (Citratsalz, MeOH-d_4): 2,74 (s, 3H), 2,82 und 2,86 (2s, 4H), 2,93 (t, 2H), 3,06 (t, 1H), 3,29 (dist. t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,85 (d, 2H), 4,16 (dist. t, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,15-7,47 (m, 10H)

Beispiel 9

a) (Z)-[4-(4-Hydroxy-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]essigsäureethylester

[0102] wird aus (Z)-(4-Hydroxy-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenol (Herstellung im US-Patent Nr. 4 996 225 beschrieben) und Ethylbromacetat nach dem in Beispiel 1a beschriebenen Verfahren unter Verwendung von NaH als Base hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,25 (t, 3H), 2,74 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,10-7,45 (m, 10H)

(Z)-2-[4-(4-Hydroxy-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]buttersäureethylester

[0103] wird nach demselben Verfahren unter Verwendung von Ethyl-2-brombutyrat als Alkylierungsmittel hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4): 0,98 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,50 (dd, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 10H)

b) (Z)-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]essigsäureethylester

[0104] wird nach dem in Beispiel 1d beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Ph_3P und CCl_4 als Reagentien hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,25 (t, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 4,23 (q, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,55 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,10-7,45 (m, 10H)

[0105] Unter Verwendung desselben Verfahrens wird die folgende Verbindung hergestellt:

(Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]buttersäureethylester

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4): 1,01 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,40 (dd, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 10H)

c) (Z)-3-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phoxymethyl]pentan-3-ol (Nr. 45)

[0106] Ein Grignard-Reagens wird aus Mg-Spänen (0,29 g, 12 mmol) und Bromethan (1,25 g, 12 mmol) in Tetrahydrofuran (4 ml) hergestellt. (Z)-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]essigsäure-ethylester (1,0 g, 23 mmol, aus Beispiel 9b) in Tetrahydrofuran (11 ml) wird bei Raumtemperatur zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Gesättigtes Ammoniumchlorid wird zugesetzt, und Tetrahydrofuran wird verdampft. Das Produkt wird in Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird getrocknet und zur Trockene eingengt. Die Ausbeute ist 1,0 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,87 (t, 6H), 1,58 (q, 4H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10-7,45 (m, 10H)

Beispiel 10

(Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]butan-1-ol (Nr. 46)

[0107] (Z)-2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]buttersäureethylester (0,98 g, 2,2 mmol) wird durch Lithiumaluminiumhydrid (0,041 g, 1,1 mmol) in Tetrahydrofuran reduziert. Eiswasser wird zugesetzt, und Tetrahydrofuran wird abgedampft. Das Produkt wird in Ethylacetat extrahiert, getrocknet, und das Lösungsmittel wird abgedampft. Ausbeute 0,55 g.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,89 (t, 3H), 1,54-1,70 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 3,58-3,76 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,10-7,40 (m, 10H)

Beispiel 11

E-3-(4-Chlor-1-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenylbut-1-enyl)phenol

a) 1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenylethanon

[0108] wird entsprechend Beispiel 4 c, ausgehend von 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanon (hergestellt nach den Beispielen 4a-b) (10,0 g, 47,1 mmol) und 2-(2-Benzyloxyethoxy)ethylchlorid (11,0 g, 51,8 mmol) hergestellt. Das Produkt wird dreimal mit warmem Heptan zur Entfernung von Nebenprodukten verrieben. Ausbeute 9,6 g, 52%.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,60-3,79 (m, 4H), 3,85 (dist. t, 2H), 4,16 (dist. t, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,20-7,41 (m, 10H), 7,96 (d, 2H)

b) 1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-ol

[0109] wird unter Verwendung des in Beispiel 4d beschriebenen Verfahrens, ausgehend von 1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenylethanon (8,4 g, 21,5 mmol) und 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethyljodid (6,6 g, 25,8 mmol), hergestellt. Das Produkt (11,7 g) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-1,95 (m, 6H), 2,00-2,20 und 2,40-2,60 (2m, zusammen 2H), 3,60-3,80 (m, 8H), 3,83 (dist. t, 2H), 4,13 (dist. t, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,14-7,39 (m, 10H), 7,96 (d, 2H)

c) 1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)phenyl]butan-1-ol

[0110] wird unter Verwendung des in Beispiel 4e beschriebenen Verfahrens, ausgehend von 1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)butan-1-ol (10 g, 19,2 mmol) und 3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)phenylbromid (9,8 g, 38 mmol), hergestellt. Das Produkt wird durch Flashchromatographie mit Toluol-Methanol (50:1) als Elutionsmittel gereinigt. Ausbeute 5,7 g, 43%.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,40-2,20 (m, 10H), 3,5-4,1 (m, 14H), 4,30-4,50 (2m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,90-7,40 (m, 16H)

d) Z,E-3-(1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-4-hydroxy-2-phenylbut-1-enyl)phenol

[0111] wird aus 1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenyl-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)phenyl]butan-1-ol (5,7 g, 8,2 mmol) unter Verwendung des in Beispiel 1c beschriebenen Verfahrens, außer dass Toluol anstelle von Essigsäureanhydrid (30 ml) verwendet wird und dass Triethylamin (0,91 g, 0,9 mmol) zugesetzt wird, hergestellt. Das Produkt (3,8 g) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,78 (t, 2H), 3,55-4,20 (m, 10H), 4,55 und 4,58 (2s, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,73-6,93 (m, 3H), 7,1-7,4 (m, 13H)

e) Z,E-3-(1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-4-chlor-2-phenylbut-1-enyl)phenol

[0112] wird aus Z,E-3-(1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-4-hydroxy-2-phenylbut-1-enyl)phenol (3,8 g, 7,4 mmol) durch das in Beispiel 4h beschriebene Verfahren, außer dass Triethylamin (1,64 g, 16,2 mmol) zu dem Reaktionsgemisch gegeben wird, hergestellt. Das Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 2,5 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,92 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,58-4,17 (m, 8H), 4,53 und 4,57 (2s, 2H), 6,53 (d, 2H), 6,71-6,9 (m, 6H), 7,1-7,4 (m, 10H)

f) E-3-(4-Chlor-1-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]phenyl}-2-phenylbut-1-enyl)phenol

[0113] Z,E-3-(1-{4-[2-(2-Benzyloxyethoxy)ethoxy]phenyl}-4-chlor-2-phenylbut-1-enyl)phenol (2,0 g, 3,78 mmol) wird in Ethylacetat (30 ml) gelöst. Zn (0,062 g, 0,95 mmol) und Acetylchlorid (0,74 g, 9,5 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Das Gemisch wird bei 50°C für 3 h gerührt. Das Gemisch wird filtriert, und das Lösungsmittel wird eingeengt. Der Rückstand wird in 80%igem wässrigen Methanol, das 3% Natriumhydroxid enthält, gelöst. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt, und Methanol wird verdampft. Wasser (5 ml) wird zugesetzt, und das Produkt wird in Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Das Gemisch wird getrocknet, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das Produkt wird zuerst durch Flashchromatographie (Elutionsmittel: Toluol:Methanol, 9:1) gereinigt und dann aus Toluol kristallisiert und aus Toluol-Aceton umkristallisiert. Ausbeute 0,15 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,94 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,78 (dist, t, 2H), 4,01 (dist, t, 2H), 6,56 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,70-6,90 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 6H)

LITERATURSTELLEN

Grodstein F, Stampfer MJ: Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 30: 19-26, 1998.
Henderson VW: Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 103(3A):11S-18S, 1997.

Kangas L, Grönroos M, Nieminen A-L; Bioluminescence of cellular ATP: A new method for evaluating cytotoxic agents in vitro. *Medical Biol* 65: 338-343, 1984.

Kangas L, Nieminen A-L, Blanco G, Grönroos M, Kallio S, Karjalainen A, Perilä M, Södervall M, Toivola R: A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. II. Antitumor effect. *Cancer Chemother Pharmacol* 17: 109-113, 1986.

Khovidhunkit W, Shoback DM: Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 130(5): 431-439, 1999.

Lobo RA: Benefits and risks of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 173:982-990, 1995.

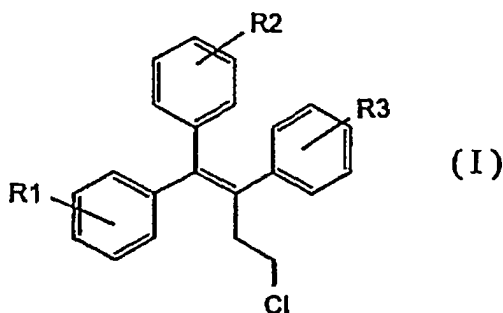
Macgregor JI, Jordan VC: Basic guide to the mechanism of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 50:151-196, 1998.

Peng Z, Tuukkanen J, Zhang H, Jämsä T, Väänänen K: The mechanical strength of bone in different rat models of experimental osteoporosis. *Bone* 15: 523-532, 1994.

Terenius L: Structure-activity relationship of anti-oestrogens with regard to interaction with 17β -oestradiol in the mouse uterus and vagina. *Acta Endocrinol* 66: 431-447, 1971.

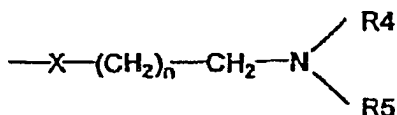
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel:



worin R1 H, Halogen, OCH_3 , OH ist; und R2 ist:

a)



worin i) X für NH oder S steht; und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

R4 und R5, die gleich oder unterschiedlich sind, ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, H, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ sind; oder

R4 und R5 einen N-haltigen fünf- oder sechsgliedrigen Ring oder heteroaromatischen Ring bilden; oder

worin ii) X für O steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

eine der Gruppen R4 und R5 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ist und die andere H oder ein C1-C4-Alkyl ist; oder

R4 und R5 einen Imidazolring, einen N-haltigen sechsgliedrigen Ring oder heteroaromatischen Ring bilden; oder R2

b) $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-\text{O}-\text{R6}$ ist,

worin i) Y für O steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

R6 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ist; oder

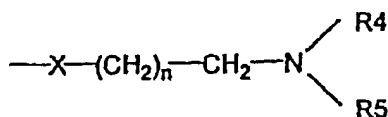
worin ii) Y für NH oder S steht und n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und R6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ist; oder R2

c) 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Methylthioethoxy, 2-Chlorethoxy, 1-Ethyl-2-hydroxyethoxy oder 2,2-Diethyl-2-hydroxyethoxy ist; und

R3 H, Halogen, OH oder $-\text{OCH}_3$ ist;

oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein nicht-toxischer, pharmazeutisch annehmbarer Ester davon oder Gemische davon.

2. Triphenylethylen nach Anspruch 1, worin R2



ist und X, n, R4 und R5 wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Triphenylethylen nach Anspruch 2, worin X für O steht.

4. Triphenylethylen nach Anspruch 3, worin n 1 ist, eine der Gruppen R4 und R5 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ist und die andere H oder ein C1-C4-Alkyl ist; oder R4 und R5 einen Piperidinring oder Imidazolring bilden.

5. Triphenylethylen nach Anspruch 2, worin X für S steht.

6. Triphenylethylen nach Anspruch 2, worin X für NH steht.

7. Verbindung nach Anspruch 4, die aus der Gruppe, bestehend aus 1-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}-1H-imidazol, {2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}methylprop-2-ynylamin, 2-({2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethyl}methylamino)ethanol, 3-{4-Chlor-1-[4-(2-imidazol-1-ylethoxy)phenyl]-2-phenylbut-1-enyl}phenol, 1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-chlorphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin, 1-(2-{4-[4-Chlor-2-(3-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin, und 1-(2-{4-[4-Chlor-2-(2-methoxyphenyl)-1-phenylbut-1-enyl]phenoxy}ethyl)piperidin ausgewählt ist.

8. Verbindung nach Anspruch 5, die 1-[4-(2-Dimethylaminoethylthio)phenyl]-1,2-diphenyl-4-chlorbut-1-en ist.

9. Verbindung nach Anspruch 6, die N-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenyl]-N',N'-dimethylethan-1,2-diamin ist.

10. Triphenylethylen nach Anspruch 1, worin R2 $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-\text{O}-\text{R6}$ ist und Y, n und R6 wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Triphenylethylen nach Anspruch 10, worin Y für O steht.

12. Triphenylethylen nach Anspruch 10, worin Y für S steht.

13. Triphenylethylen nach Anspruch 10, worin Y für NH steht.

14. Verbindung nach Anspruch 11, die aus der Gruppe, bestehend aus
2-{2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]ethoxy}ethanol,
1-(4-{2-[(2-Chlorethoxy)ethoxy]phenyl)-4-chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-en und
1-(4-{2-[(2-Chlorethoxy)ethoxy]phenyl)-4-chlor-1-(4-fluorphenyl)-2-phenylbut-1-en
ausgewählt ist.

15. Verbindung nach Anspruch 12, die 2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylthio]ethanol ist.

16. Verbindung nach Anspruch 13, die 2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenylamino]ethanol ist.

17. Verbindung nach Anspruch 1, die aus der Gruppe, bestehend aus
3-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]methoxy]pentan-3-ol,
2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]butan-1-ol,
3-[4-(4-Chlor-1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]propan-1,2-diol,
3-{4-[4-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy}propan-1,2-diol,
4-Chlor-1-[4-(2-methylthioethoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en und
4-Chlor-1-[4-(2-chlorethoxy)phenyl]-1,2-bis(4-chlorphenyl)but-1-en
ausgewählt ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Menge der neuen selektiven Östrogenrezeptor-
modulator-Verbindung nach Anspruch 1, die zur Erzeugung einer Gewebespezifischen Östrogen- und/oder
Antiöstrogen-Wirkung wirksam ist, und einen pharmazeutisch kompatiblen, annehmbaren Träger dafür.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen