

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241046

(11)

(13)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 14 08 80

(21) [FV 303-84]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 08 79
[GO-1455] Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 93/14 /
(C 07 C 93/14,
15/18, 15/52)
C 07 D 265/28
//A 61 K 31/135

[72]

Autor vynálezu

ÁBRAHÁM GIZELLA, SZEGED; HORVÁTH TIBOR dr.; TOLDY LAJOS dr.;
BORVENDÉG JÁNOS dr.; CSÁNYI ENDRE dr.; KISS ÉVA dr.;
SZENTE ILONA; TORY KÁLMÁN dr., BUDAPEŠT (MLR)

[73]

Majitel patentu

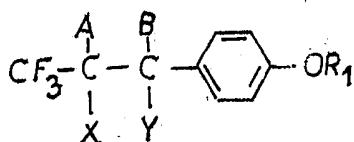
EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1,1,2-trifenylpropanu
a 1,1,2-trifenylpropenu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů 1,1,2-trifenylpropanu a 1,1,2-trife-
nylpropenu obecného vzorce I



(I)

ve kterém A, B, X a Y mají význam uvedený
v popisu. Deriváty obecného vzorce I se vy-
rábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce
III uvede v reakci s R₁-halogenidem nebo R₁-
sulfonátem, přičemž R₁ má význam uvedený
v popisu, v přítomnosti prostředku, který vá-
že kyselinu, a získaná směs stereoisomérů se
popřípadě rozdělí na jednotlivé stereoisome-
ry a bazická sloučenina obecného vzorce I
se popřípadě převede v adiční sůl s kyseli-
nou nebo se z adiční soli s kyselinou uvolní.

Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle
vynálezu mají endokrinní účinek a výborně
brzdí růst nádorů prsů vyvolaných 7,12-di-
methylbenz/a/antracenem.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1,1,2-trifenylpropanu a 1,1,2-trifenylpropenu.

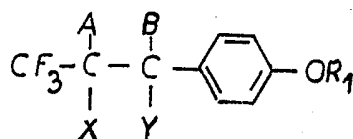
Já známo, že některé trifenyalkenové deriváty mají estrogenní vlastnosti [J. Grundy: Chem. Rev. 57, 281 (1957); P. R. Carter a spol.: J. Chem. Soc. 1948, 150; N. P. Buu-Hoi a spol.: Chim. Ther. 1969, 327; W. J. Middleton a spol.: J. Med. Chem. 14, 1193 (1971); US patent č. 3 712 929].

Analogické deriváty obsahující na aromatickém kruhu bazické substituenty působí především jako antiestrogenní prostředky [D. J. Collins a spol.: J. Med. Chem. 14, 952 (1971)]. Dva nejdůležitější zástupci této skupiny sloučenin jsou clomifen [1-(4/2-diethylaminoethoxy/fenyl)-1,2-difenyl-2-chlorethylen] a tamoxifen [(Z)-1-(4-/2-dimethylaminoethoxy/fenyl)-1,2-difenyl-1-buten], viz F. P. Palopoli a spol.: J. Med. Chem. 10, 84 (1966), popřípadě G. R. Bedford a spol.: Nature 212, 733 (1966). Ačkoliv oba shora uvedené deriváty mají antiestrogenní (estrogen antagonistické a slabě agonistické) vlastnosti, používá se první sloučeniny k vyvolání ovulace [M. Murray a spol.: J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 78, 1108 (1971)] a oligospermii [J. F. Potts: J. Am. Med. Ass. 231, 907 (1975)]; naproti tomu používá se tamoxifen v první řadě při léčení nádorů prsů [M. P. Cole a spol.: Brit. J. Cancer 1971, 270]. Při dlouhodobé aplikaci obou sloučenin byly pozorovány nežádoucí vedlejší účinky, a to poškození zraku [H. J. Silverman: Am. J. Optom. 49, 335 (1972); L. M. Roch a spol.: Arch. Ophtalm. 77, 14 (1967); M. J. Kaiser-Kupfer a spol.: Cancer Treatment Rep. 62, 315 (1978)], poškození jater [Martindale: The Extra Pharmacopoeia XXVII. 1392 (1977), The Pharmaceutical Press, Londýn] a vyvolávání trombózy [K. Nevasaari a spol.: Lancet 946 (1978)].

Úkolem vynálezu je vyrobit nové sloučeniny, které by měly výhodnější vlastnosti než dosud známé deriváty a které by měly specifitější účinek a malé vedlejší účinky, které jsou nežádoucí.

Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mají rozmanitý endokrinní účinek v různém rozsahu a výborně brzdí růst experimentálních nádorů prsů vyvolaných 7,12-dimethylbenz/a/antracénem (DMBA).

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů 1,1,2-trifenylpropanu a 1,1,2-trifenylpropenu obecného vzorce I



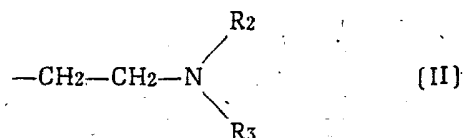
(I)

ve kterém

A a B znamenají jednotlivě atom vodíku nebo tvoří spolu valenční vazbu,

X a Y jsou stejné nebo rozdílné substituenty a znamenají fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze para atomem halogenu a

R₁ znamená C₁₋₄alkyl, C₁₋₄epoxyalkyl, methoxymethylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce II



ve kterém

R₂ a R₃ jsou stejné substituenty a znamenají C₁₋₄alkylovou skupinu nebo tvoří se sousedním atomem dusíku skupinu morfolinovou, pyrrolidinovou, N-methylpiperazinovou nebo heptamethyleniminovou,

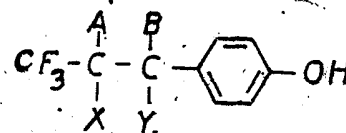
s touto podmínkou, že v případě

a) kdy A a B tvoří spolu valenční vazbu a X a Y znamenají fenyl, R₁ má jiný význam než methyl nebo ethyl,

b) kdy A a B tvoří spolu valenční vazbu a X a Y znamenají fenyl, má R₁ v případě Z/-isomerů jiný význam než dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl nebo morfolinoethyl a

c) kdy A a B tvoří spolu valenční vazbu a X znamená p-fluorfenyl a Y znamená fenyl, má R₁ jiný význam než methyl, a jejich stereoisomerů, jejich směsí a adičních solí bazických sloučenin obecného vzorce I s kyselinami.

Podstata vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



(III)

v němž

A, B, X a Y mají shora uvedený význam, uvede v reakci s R₁-halogenidem nebo R₁-sulfonátem, přičemž R₁ má shora uvedený význam, v přítomnosti prostředku, který váže kyselinu,

a získaná směs stereoisomerů se popřípadě rozdělí na jednotlivé stereoisomery a bazická sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou nebo se z adiční soli s kyselinou uvolní.

Výraz „atom halogenu“ používaný v popisu zahrnuje všechny čtyři halogeny, tj. fluor, chlor, brom a jod.

Výhodnou podskupinou obecného vzorce I tvoří ty deriváty, v nichž A a B tvoří spolu valenční vazbu.

Zvláště výhodnými zástupci sloučenin vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou tyto deriváty obecného vzorce I:

threo-1-[4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan,

(E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-(4-methylpiperazino)ethoxy)fenyl]propen a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Bazické sloučeniny obecného vzorce I tvoří adiční soli s kyselinami. K tvorbě solí lze používat obvyklých anorganických kyselin (například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné atd.) a organických kyselin (například maleinové, fumarové, mléčné, methansulfonové, p-toluensulfonové, citrónové atd.).

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat ve formě různých stereoisomerů [jako (Z)-isomery, (E)-isomery, threoisomery a erythroisomery] a jejich směsí. Vynález zahrnuje všechny stereoisomery a jejich směsi.

Jako prostředky k vázání kyselin lze používat například hydroxidy alkalických kovů a uhličitany alkalických kovů, s výhodou jejich soli, v rozpouštědle nebo zředěvadle, jako je například benzen, alkohol atd. Přidávají se ve směsi s R_1 -halogenidem nebo R_1 -sulfonátem.

Získanou směs stereoisomerů lze dělit obvyklými metodami (například frakční krystalizací) na jednotlivé stereoisomery.

Bazické sloučeniny obecného vzorce I lze převádět v jejich adiční soli s kyselinami o soubě známým způsobem působením odpovídající kyseliny v inertním rozpouštědle. Je účelné vyrábět farmaceuticky vhodné adiční soli těchto sloučenin bazické povahy s kyselinami. Báze lze z jejich adičních solí s kyselinami uvolňovat působením silné báze.

Výchozí látky obecného vzorce III jsou, s výjimkou

(Z)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)propenu,

(Z)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(hydroxyfenyl)propenu a

(E)-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)propenu

(US patent č. 3 712 929) nové sloučeniny, jejich výroba je uvedena v příkladech.

Endokrinologické a tumor inhibující účinky nových sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu byly prokázány následujícími testy. Byly testovány tyto sloučeniny:

1 = threo-1-[4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan,

2 = 1-[4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan,

4 = (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-(4-methylpiperazino)ethoxy)fenyl]propen,

5 = 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)propen,

9 = (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-2-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)fenyl]propen,

10 = (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]propen,

11 = (E)-1-[4-(2-diethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan,

15 = 1-fenyl-2-(4-methoxyfenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluorpropan.

Antiestrogenní účinek byl stanoven metodou podle M. J. K. Harper a kol.: [J. Reprod. Fert. 13, 101 (1967)]. Nevyspělé, 24 dní staré krysy samice byly po dobu 3 dní jednou denně premedikovány 5 μ g estradiolu podkožně. Testovaná látka byla také dávkovaná po dobu 3 dní jednou denně per os. Čtvrtého dne byla zvířata usmrcena a byla stanovena hmotnost utera po vyčištění.

V tabulce I je uveden antiestrogenní účinek [tj. inhibice uterotropního účinku estradiolu] některých zástupců sloučenin obecného vzorce I.

Tabulka I

Stanovení antiestrogenního účinku na nedospělých kryších samicích

Testovaná sloučenina	Dávka, mg/kg pro den				
	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0
Clomifen	-37,1		-67,7		-73,3
Tamoxifen	-45,6±6,85	-55,2±2,5	-60,9±4,04	-70,9±4,52	-68,6±4,83
1			-3,0		-39
2	-29	-24	-38	-78	-66
4		-65,2±3,93	-71,9±1,81	-71,8±5,0	-72,2±5,5
5	-52,8±4,2	-52,2±6,12	-60,8±2,13	-68,2±3,32	-63,0±3,68

Poznámka:

Antiestrogenní účinek (tj. účinek snižující hmotnost utera) testovaných sloučenin je udáván v procentech. Každá skupina se skládala z 5 až 10 zvířat.

Antiestrogenní účinek některých sloučenin uvedených v tabulce I dosahuje hodnoty odpovídajícího účinku clomifenu, popřípadě tamoxifenu, použitých jako srovnávaných sloučenin. V dávce 1 mg/kg per os vyvolává sloučenina č. 1 pouze bezvýznamnou inhibici; použije-li se této sloučeniny v orální dávce dokonce 10 mg/kg, činí inhibice jen 39 %.

Estrogenní (uterotropní) účinek byl stanoven metodou podle R. J. Dorfmana [Endocrinology 55, 65 (1954)]. Kryší samice (stá-

ří 24 dní) se ošetřily testovanou sloučeninou jednou denně orálně. Čtvrtého dne se zvířata usmrtila a stanoví se hmotnost utera po vyčištění. V tabulce II je udán esrogenní (uterotropní) účinek některých sloučenin obecného vzorce I v různých dávkách. Tabulka obsahuje také odpovídající hodnoty velmi aktivního ethinylestradiolu a jako referenční látky použitých tamoxifenu a clomifenu; dvě posléze uvedené sloučeniny jsou známé antiestrogenní prostředky.

Tabulka II

Stanovení uterotropního (estrogenního) účinku na nedospělých kryších samicích

Testovaná sloučenina	0	Dávka, mg/kg pro den, p.o.					
		0,01	0,03	0,1	0,3	1,0	20,0
Ethinylestradiol	59,3±5,2	142,6±5,2	197,0±11,75	184,6±7,6	198,4±14,9	166,8±9,34	212,2±11,8
Tamoxifen	41,5±1,36	75,0±3,76	79,0±2,67	102,3±4,35	96,2±4,04	108,3±6,97	110,1±4,5
Clomifen	41,5±1,36		107,3±6,48			103,4±6,38	94,4±2,35
1	41,5±1,36	49,2±3,48	52,2±2,67	65,8±5,7	72,0±4,6	118,2±9,9	130,6±11,2
2	59,3±5,2	84,5±4,33	87,5±8,7	90,8±3,4	95,0±3,14	101,2±4,3	142,0±10,47
4	59,3±5,2	76,6±4,4	86,6±6,6	89,8±10,6	91,0±4,43	100,8±0,7	128,4±5,83

Poznámka:

Každá skupina se skládala z 5 až 10 zvířat.

Hmotnost utera: mg/100 kg tělesné hmotnosti.

Uvedené sloučeniny mají v celku slabé estrogenní vlastnosti nebo jejich účinek je v určitém rozsahu dávek (0,1 až 1,0 mg/kg) poněkud menší než je odpovídající účinek tamoxifenu. Křivka znázorňující účinek v závislosti na dávce je u sloučeniny č. 1 odlišná od dřívějších sloučenin, je totiž poněkud strmější. V použitém rozsahu dávek (0,01 až 0,3 mg/kg p.o.) je estrogenní účinek dokonce menší než slabý agonistický účinek antiestrogenních prostředků, přičemž maximálně dosažitelné zvýšení hmotnosti utera přesahuje maximální účinek dosažitelný za použití antiestrogenních prostředků. U poslední zmíněných sloučenin je při použitých vyšších dávkách antiestrogenní účinek již dominantní a potlačuje slabý agonistický efekt.

Stimulační účinek na uvolnění luteinizačního hormonu se stanoví takto:

Nevyspělé krysy samice se ošetří ve stáří 24 až 25 dní subkutánně testovanou sloučeninou. Dvě hodiny po druhém podání se zvířata usmrtí a hladina luteinizačního hormonu (LH) se změří z plazmy pomocí radioimunní metody. V dávce 1 mg/kg s.c. zvyšují testované sloučeniny podstatně hladinu LH v plazmě kryších samic. Výsledky jsou shrnuty v tabulce III.

Tabulka III

Účinek zvýšení hladiny LH v plazmě na nedospělých kryších samicích

Testovaná sloučenina	Změna hladiny LH v % ve srovnání s kontrolou
Tamoxifen	117
1	96
4	106
9	53

Poznámka:

každá skupina se skládala ze 4 až 5 zvířat.
Dávka: 2 × 1 mg/kg s.c.

Účinek sloučenin vyráběných způsobem

podle vynálezu na tumory závislé na hormonu se stanovuje metodou podle P. Griswold a spol. [Cancer Research 26, 2169 (1966)] na karcinomech prsů vyvolaných 7,12-dimethylbenz(a)antracemem (DMBA).

Podávání začíná při hmotnosti tumoru 500 miligramů a provádí se po dobu jednoho měsíce třikrát týdně orální dávkou 20 mg/kg. Velikost vzniklého tumoru se měří metodou podle shora uvedených autorů a metodou podle V. C. Jordana a spol. [Europ. J. Cancer. 12, 419 (1976)] pomocí posuvného měřidla. Objem tumoru se stanoví metodou podle Griswolda. Měření tumorů a pozorování zvířat pokračovalo po 2 měsíce po ukončení doby podávání.

K vyhodnocení účinku se zavádí index relativní účinnosti:

tato hodnota se stanoví na základě počtu zvířat vyléčených zcela nebo přechodně, popřípadě u nichž se projevuje trvalá nebo krátká remise. Vyhodnocování se provádí na základě následující tabulky:

úplné vyléčení	10 bodů
přechodné vyléčení	8 bodů
trvalá remise	6 bodů
krátká remise nebo nezměněný stav	4 body

Změna průměrného počtu tumorů vzniklá v průběhu léčby se stanoví takto:

počáteční počet tumorů nebyl v žádném zvířeti vyšší průměrný počet tumorů se zdvojnásobil	8 bodů 6 bodů
--	------------------

bylo pozorováno větší zvýšení průměrného počtu tumorů 0 bodů.

Součet bodů stanovených dvojmo se vyjádří pro každé zvíře jako % počtu bodů maximálního účinku vyvolávajícího úplné vyléčení. Tyto hodnoty se pokládají za relativní účinnost. Výsledky jsou uvedeny v tabulce IV

Tabulka IV

Účinek na karcinomy prsů vyvolané DMB na kryších

Testovaná sloučenina	Uzdraveno		Účinek Remise		Bez účinku	Relativní účinek, %
	(1)	(2)	(3)	(4)		
Neošetřená kontrola	—	—	—	—	25/25	0
tamoxifen	2/5	1/5	—	1/5	1/5	70
1	4/5	1/5	—	—	—	96
4	—	—	3/4	1/4	—	60
10	4/5	—	—	—	1/5	90
11	1/5	—	3/5	—	1/5	72
15	2/5	—	2/5	—	1/5	70

(1) = zcela, (2) = přechodně, (3) = trvalá, (4) = krátká

Farmaceutické preparáty s účinnou látkou vyráběnou podle vynálezu mohou obsahovat jednu látku nebo více sloučenin obecného vzorce I, jejich stereoisomerů, jejich směsí nebo adičních solí s kyselinami bazických sloučenin obecného vzorce I a vhodné, inertní, tuhé nebo kapalné farmaceutické nosiče.

Farmaceutické preparáty mohou být aplikovány jak v humánní terapii, tak i při léčení zvířat k ovlivňování endokrinního systému. Mnohé sloučeniny obecného vzorce I silně brzdí růst experimentálních tumorů, které byly vyvolány. Farmaceutické preparáty lze připravovat s výhodou ve formě prostředků vhodných k orálnímu podávání (například tabletek, kapslí, práškových směsí, roztoků, suspenzí, emulzí, elixírů apod.) nebo jako parenterální preparáty (například roztoky a suspenze). Preparáty obsahují obvyklé inertní, tuhé nebo kapalné nosiče (například škrob, laktózu, stearan hořečnatý, kysličník křemičitý, uhlíčan hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, vodu apod.). Obsah účinné látky v preparátu bývá obvykle 0,05 až 98 %. Preparáty mohou obsahovat další obvyklé pomocné látky (například emulgační, dispergační, smáčecí a rozkládací prostředky, pufrý apod.), jichž se ve farmaceutickém průmyslu používá.

Výroba těchto farmaceutických preparátů se děje postupy, jež jsou ve farmaceutickém průmyslu známé a běžné.

Denní dávka sloučenin obecného vzorce I závisí na mnoha činitelích (například stavu pacienta, stupni nemoci, aktivitě nasazené účinné látky atd.). Obvykle činí denní orální dávka asi 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Uvedené hodnoty mají pouze informativní povahu a v jistém daném případě mohou být dávky menší nebo větší než je uvedený rozsah.

Vynález je blíže objasňován na podkladě následujících příkladů konkrétních provedení.

Příklad 1

Výroba threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(methoxymethoxy)fenyl]propanu

10,26 g (30 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(4-hydroxyfenyl)]propanu (předpis 1) se rozpustí ve 40 ml benzenu a roztok se smíchá se 2 g (50 mmol) hydroxidu sodného a 4 g (50 mmol) chlormethyletheru a zahřívá se jednu hodinu k varu. Reakční směs se zředí 100 ml benzenu, promyje 20% roztokem chloridu amonného a vysuší. Roztok se odpaří a zbytek se krystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 7,45 g (64,2 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 100 až 103 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_{23}H_{21}F_3O_2$:

vypočteno:

C 71,49 %, H 5,48 %, F 14,75 %,

nalezeno:

C 71,72 %, H 5,71 %, F 14,91 %.

Příklad 2

Výroba threo-1-[4-(2,3-epoxypropoxy)-fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu

3,42 g (10 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(4-hydroxyfenyl)]propanu (předpis 1) se rozpustí ve 40 ml ethanolu a roztok se smíchá s 0,48 g (12 mmol) hydroxidu sodného a 9,2 g (100 mmol) 1,2-epoxy-3-chlorpropanu. Reakční směs se zahřívá po dobu jedné hodiny k varu, odpaří a odstraní se z ní n-butylalkohol. Zbytek se zředí 30 ml dichlormethanu, promyje se vodou a vysuší. Roztok se zahustí odpařením a zbytek se krystalizuje z methanolu. Získá se 2,85 g v nadpise uvedené sloučeniny. Výtěžek 71,6 %. T. t. 113 až 116 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{21}F_3O_2$:

vypočteno:

C 72,35 %, H 5,31 %, F 14,31 %,

nalezeno:

C 72,26 %, H 5,14 %, F 14,47 %.

Příklad 3

Výroba erythro-1-[4-(2,3-epoxypropoxy)-fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu

4,28 g (12,5 mmol) erythro-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(4-hydroxyfenyl)]propanu (předpis 1) se nechá reagovat s 1,2-epoxy-3-chlorpropanem způsobem popsaným v příkladu 2 v přítomnosti hydroxidu sodného. Získaný produkt se překrystalizuje dvakrát z methanolu. Získá se 2,18 g (44 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 115 až 118 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{21}F_3O_2$:

vypočteno:

C 72,35 %, H 5,31 %, F 14,31 %,

nalezeno:

C 72,18 %, H 5,46 %, F 14,37 %.

Příklad 4

Výroba (E)-1-[4-(2,3-epoxypropoxy)-fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu

3,40 g (10 mmol) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(4-hydroxyfenyl)]propenu se rozpustí v 30 ml bezvodého benzenu a roztok se smíchá s 0,29 g (12 mmol) hydridu sodného po dobu půl hodiny. Po přidání 1,39 g (15 mmol) 1,2-epoxy-3-chlorpropanu se reakční směs zahřívá po dobu 5 hodin, zředí 70 ml benzenu, promyje vodou a vysuší. Roztok se zahustí a zbytek se krystalizuje z methanolu. Získá se 2,46 g (62 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 73,5 až 76 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{19}F_3O$:

vypočteno:

C 72,72 %, H 4,83 %, F 14,38 %,

nalezeno:

C 72,89 %, H 4,88 %, F 14,61 %.

(E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propen používaný jako výchozí látka se připraví takto:

15,4 g (45 mmol) 1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu (předpis 1) v 75 mililitrech ethanolu se zahřívá v přítomnosti 2,2 g (55 mmol) hydroxidu sodného se 6,9 g (55 mmol) benzylchloridu po dobu jedné hodiny k varu. Reakční směs se zředí 300 ml vody, neutralizuje 1 N chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje 200 ml chloroformu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší a zahustí. Zbytek se krystalizuje z ethanolu. Získá se 17 g (86,6 %) produktu. T. t. 94 až 118 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{23}F_3O$:

vypočteno:

C 77,76 %, H 5,36 %, F 13,18 %,

nalezeno:

C 77,95 %, H 5,44 %, F 13,42 %.

16,42 g (38 mmol) shora uvedené sloučeniny se zahřívá se 17,25 g (76 mmol) 2,3-dichlor-5,6-dikyno-1,4-benzochinonu v 80 ml benzenu po dobu 2 hodin k varu a zpracuje se postupem uvedeným v předpise 2. Získaný (E)-1-(4-benzoyloxyfenyl)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropen taje při 128 až 129 °C (po překrystalizování z ethanolu). Výtěžek 6,21 g (38 %).

Analýza pro $C_{28}H_{21}F_3O$:

vypočteno:

C 78,13 %, H 4,92 %, F 13,24 %,

nalezeno:

C 78,34 %, H 5,10 %, F 13,24 %.

Struktura shora uvedené sloučeniny byla prokázána pomocí spektra NMR.

6,02 g (14 mmol) shora uvedené sloučeniny se hydrogenuje ve směsi methanolu a tetrahydrofuranu (1 : 1) v přítomnosti paládiového katalyzátoru nanášeného na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi chloroformu a hexanu (1 : 2). Získá se 3,50 g (73,5 %) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propenu. T. t. 113 až 120 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{15}F_3O$:

vypočteno:

C 74,11 %, H 4,45 %, F 16,75 %,

nalezeno:

C 74,17 %, H 4,85 %, F 16,53 %.

Příklad 5

Výroba 1-[4-(2,3-epoxypropoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-chlorfenyl)propanu

6,03 g (16 mmol) 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-chlorfenyl)propanu se rozpustí v 60 ml methanolu, roztok se smíchá s 0,8 g (20 mmol) hydroxidu sodného a 14,8 g (160 mmol) 1,2-epoxy-3-chlorpropanu a zahřívá po dobu 2 hodin k varu. Reakční směs se zpracuje způsobem popsaným v příkladě 3. Po krystalizaci z methanolu se získá 4,44 g (64 %) v názvu uvedené sloučeniny. T. t. 141 až 144 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{20}ClF_3O_2$:

vypočteno:

C 66,59 %, H 4,66 %, Cl 8,19 %, F 13,17 %,

nalezeno:

C 66,71 %, H 5,05 %, Cl 8,35 %, F 13,29 %.

Jako výchozí látka používaný 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-chlorfenyl)propan se vyrábí způsobem podle předpisu 1 takto:

4'-Chlor-2,2,2-trifluoracetofenon [R. Fuchs: J. Org. Chem. **22**, 993—994 (1957)] se nechá reagovat v ethanolu v přítomnosti ethylátu sodného s benzyltrifenylfosfoniumchloridem; 1-Fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-chlorfenyl)propen se získá s výtěžkem 68 %. T. t. 63 až 66 stupňů Celsia (po krystalizaci z hexanu).

Analýza pro $C_{15}H_{10}ClF_3$:

vypočteno:

C 63,73 %, H 3,57 %, Cl 12,54 %, F 20,16 %,

nalezeno:

C 63,91 %, H 3,81 %, Cl 12,37 %, F 20,03 %.

Získaný produkt se hydrogenuje v kyselině octové v přítomnosti 10% paládiového katalyzátoru na uhlí; 1-Fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-chlorfenyl)propan se získá ve výtěžku 86 %. Teplota varu: 118 až 120 °C/53,33 Pa, $n_D^{20} = 1,5230$.

Analýza pro $C_{15}H_{12}ClF_3$:

vypočteno:

C 63,28 %, H 4,25 %, Cl 12,45 %, F 20,02 %,

nalezeno:

C 63,51 %, H 4,40 %, Cl 12,38 %, F 19,93 %.

Shora uvedený produkt se bromuje v tetrachloridu uhličitém. Po krystalizaci z hexanu taje získaný 1-brom-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-chlorfenyl)propan při 143 až 146 stupních Celsia. Výtěžek 45,3 %.

Analýza pro $C_{15}H_{11}BrClF_3$:

vypočteno:

C 49,55 %, H 3,03 %, Br 11,98 %, Cl 9,75 %, F 15,63 %,

nalezeno:

C 49,68 %, H 3,15 %, Br 22,03 %, Cl 9,71 %, F 15,53 %.

Získaný produkt se nechá reagovat s anisolem v přítomnosti chloridu hlinitého. Po krystalizaci z isopropylalkoholu taje získaný 1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-chlorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)propan při 164 až 171 °C. Výtěžek 66 %.

Analýza pro $C_{22}H_{18}ClF_3O$:

vypočteno:

C 67,61 %, H 4,64 %, Cl 9,07 %, F 14,58 %,

nalezeno:

C 67,76 %, H 4,70 %, Cl 9,01 %, F 14,45 %.

Uvedený produkt se uvede v reakci s pyridinhydrochloridem. Získaný 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-chlorfenyl)propan se dále zpracovává bez dalšího čištění.

Příklad 6

Výroba hydrochloridu threo-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu

6,84 g (20 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu (předpis 1) se míchá po dobu půl hodiny v 60 ml bezvodého xylenu s 0,6 g (24 mmol) hydridu sodného. Směs se smíchá s 4,16 M roztokem 2-dimethylaminoethylchloridu v xylenu (7,2 mililitru, 30 mmol). Reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin, potom se odpaří, zbytek se smíchá s 10 ml 9,36% methanolu v chlorovodíkové kyselině a znovu se odpaří. Produkt se krystalizuje z isopropylalkoholu.

Získá se 5,76 % (64 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 219 až 231 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{27}ClF_3NO$:

vypočteno:

C 66,74 %, H 6,05 %, Cl 7,88 %, F 12,67 %, N 3,11 %,

nalezeno:

C 66,47 %, H 6,03 %, Cl 7,96 %, F 12,86 %, N 3,00 %.

Příklad 7

Výroba threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]propanu

3,42 g (10 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu (předpis 1) se nechá reagovat postupem uvedeným v příkladě 6 nejprve s hydridem sodným a potom s 2-(chlorethyl)morfolinem v xylenu. Po krystalizaci z hexanu se získá 3,12 gramu (68,5 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 87 až 89 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{23}F_3NO_2$:

vypočteno:

C 71,19 %, H 6,20 %, F 12,51 %, N 3,08 %,

nalezeno:

C 71,41 %, H 6,48 %, F 12,35 %, N 3,01 %.

Příklad 8

Výroba (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-pyrrolidinoethoxy)fenyl]propenu

2,72 g (8 mmol) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propenu (příklad 4) se nechá reagovat způsobem uvedeným v příkladě 4 nejprve s hydridem sodným a poté s 2-(chlorethyl)pyrrolidinem v xylenu. Po krystalizaci z hexanu získá se 2,15 g (61,4 procent) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 84,5 až 86 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{23}F_3NO$:

vypočteno:

C 74,12 %, H 5,99 %, F 13,03 %, N 3,20 %,

nalezeno:

C 74,40 %, H 6,11 %, F 13,15 %, N 3,15 %.

Příklad 9

Výroba threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-propoxyfenyl]propanu

Roztok 3,42 g (10 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu (předpis 1) a 35 ml bezvodého benzenu se smíchá s 0,8 g (20 mmol) práškovitého hyd-

roxidu sodného a 6,8 g (40 mmol) n-propyljodidu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny k varu, zředí se 50 ml benzenu, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší. Roztok se zahustí a zbytek se krystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 3,32 g (86,5 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 77 až 80 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{23}F_3O$:

vypočteno:

C 74,98 %, H 6,03 %, F 14,83 %,

nalezeno:

C 75,01 %, H 6,20 %, F 14,95 %.

Příklad 10

Výroba threo-1-[4-(3,4-epoxy)-2-hydroxybutoxy]fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu

3,42 g (10 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu (předpis 1) se zahřívá se 17 ml DL-diepoxybutanu půl hodiny při 100 °C. Reakční směs se odpaří, zbytek se zředí 300 ml etheru, promyje vodou a vysuší. Roztok se zahustí a zbytek se krystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 3,22 g (75,2 %) v nadpise uvedené sloučeniny. T. t. 121 až 126 °C. Získaný produkt se chromatografuje ve směsi hexanu a acetonu (3 : 2). Chromatograficky jednotný threo-1-[4-(3,4-epoxy)-2-hydroxybutoxy]fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan se krystalizuje z isopropylalkoholu. Výtěžek 1,90 g (44,4 %). T. t. 130 až 133 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{25}F_3O_3$:

vypočteno:

C 70,08 %, H 5,41 %, F 13,30 %,

nalezeno:

C 70,30 %, H 5,74 %, F 13,09 %.

Příklad 11

Výroba (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1,4-[2-(4-methylpiperazino)ethoxy]fenylpropenu

34 ml roztoku 3,40 g (10 mmol) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propenu (příklad 4) v bezvodém benzenu se míchá půl hodiny s 0,29 g (12 mmol) hydridu sodného, pak se spojí s 5 ml roztoku 2,44 gramu (15 mmol) 1-methyl-4-(2-chlorethyl)piperazinu v bezvodém benzenu [Cymerman-Craig: Austral. J. Chem. 9, 89 (1956)] a zahřívá po dobu 5 hodin. Reakční směs se zředí 100 ml benzenu, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, přefiltruje a odpaří. Produkt se krystalizuje z hexanu. Výtěžek 3,03 g (65 %). T. t. 94 až 96 °C.

Analýza pro $C_{28}H_{29}F_3N_2O$:

vypočteno:

C 72,08 %, H 6,27 %, F 12,22 %, N 6,00 %,

nalezeno:

C 72,14 %, H 6,30 %, F 12,20 %, N 6,11 %.

Příklad 12

Výroba (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1,4-[2-(heptamethylenimino)ethoxy]fenylpropenu

17 ml roztoku 1,70 g (5 mmol) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propenu (příklad 4) v bezvodém benzenu se míchá půl hodiny s 0,15 g (6 mmol) hydridu sodného, pak se spojí s 2 ml roztoku 1,06 g (6 mmol) N-(2-chlorethyl)heptamethyleniminu [Blicke a Doorenbos: J. Am. Chem. Soc. 76, 2317 (1954)] v bezvodém benzenu a dále se postupuje, jak popsáno v příkladu 11. Produkt se překrystalizuje z hexanu.

Analýza pro $C_{30}H_{32}F_3NO$:

vypočteno:

C 75,13 %, H 6,73 %, F 11,88 %, N 2,92 %,

nalezeno:

C 74,98 %, H 6,70 %, F 11,70 %, N 2,98 %.

Příklad 13

Výroba hydrochloridu threo-1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu

17 ml roztoku 3,42 g (10 mmol) threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu (předpis 1) v benzenu se zahřívá po dobu tří hodin s 0,67 g (12 mmol) mletého hydroxidu draselného a 1,84 g (12 mmol) N,N-dimethyltaurinu [James, J. Pract. Chem. 31, 416]. Reakční směs se zředí 50 ml benzenu, promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří. Zbytek se rozpustí v methylalkoholu a pH roztoku se upraví na hodnotu 3 methylalkoholem obsahujícím kyselinu chlorovodíkovou. Produkt se odfiltruje. Výtěžek 2,74 g (61 %). T. t. 228 až 230 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_{27}H_{27}ClF_3NO$:

vypočteno:

C 66,74 %, H 6,05 %, Cl 7,88 %, F 12,67 %, N 3,11 %,

nalezeno:

C 66,53 %, H 6,09 %, Cl 7,95 %, F 12,74 %, N 3,03 %.

Předpis 1

Výroba erythro- α -threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]propanu

1,20 g (2,67 mmol) erythro-1-[4-(2-bromomethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu se zahřívá se 4,80 g morfolinu k varu. Ochlazená reakční směs se zředí 50 ml etheru a promyje vodou do neutrální reakce. Etherový roztok se filtruje, zahustí do sucha a zbytek se krystalizuje z hexanu. Získá se 1,02 g (83,6 %) erythro-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]propanu. Teplota tání 112 až 115 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{28}F_3NO_2$:

vypočteno:

C 71,19 %, H 6,20 %, F 12,51 %, N 3,08 %,

nalezeno:

C 71,07 %, H 6,37 %, F 12,71 %, N 2,97 %.

3,60 g (8 mmol) threo-1-[4-(2-bromomethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu se zahřívá 14 g morfolinu k varu. Reakční směs se zpracuje postupem, jak je uvedeno shora.

Získaný threo-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(1-morfolinoethoxy)fenyl]propan se překrystalizuje z hexanu. Výtěžek 2,85 g (78,3 procenta). Teplota tání 88 až 91 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{28}F_3NO_2$:

vypočteno:

C 71,19 %, H 6,20 %, F 12,51 %, 3,08 %,

nalezeno:

C 71,24 %, H 6,44 %, F 12,45 %, N 3,03 %.

Jako výchozí látka používaný erythro- a threo-1-[4-(2-bromomethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan může se vyrábět následovně:

K roztoku 27 g (1,17 gatomu) sodíku a 500 mililitrů bezvodého ethanolu se při 0 až 2 °C přidá roztok 456 g (1,18 molu) benzyltrifenylfosfoniumchloridu [G. Witting: Chem. Ber. 87, 1318 (1954)] a 1 500 ml bezvodého ethylalkoholu, načež se směs smíchá s roztokem 204 g (1,17 molu) 2,2,2-trifluoracetofenonu a 100 ml bezvodého ethylalkoholu. Směs se nechá stát přes noc, potom se odpaří, zbytek se smíchá s 800 ml petroletheru, zfiltruje a promyje. Filtrát se odpaří a zbytek se destiluje za sníženého tlaku. Získá se 268 g (92,5 %) 1,2 difenyl-3,3,3-trifluor-

propenu. Teplota varu 107 až 109 °C při 26,7 Pa; T. t. 58 až 61 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{11}F_3$:

vypočteno:

C 72,57 %, H 4,47 %, F 22,96 %,

nalezeno:

C 72,49 %, H 4,23 %, F 23,20 %.

268 g (1,08 molu) uvedeného produktu se hydrogenuje v přítomnosti 10% paládiového katalyzátoru na uhlí ve 4 000 ml kyseliny octové při 20 °C po dobu 6 až 8 hodin. Roztok se odpaří a zbytek se oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se 252 g (93,3 %) 1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu. Teplota varu 94 až 96 °C/13,3 Pa; $n_D^{20} = 1,5100$.

Analýza pro $C_{15}H_{13}F_3$:

vypočteno:

C 71,98 %, H 5,26 %, F 22,75 %,

nalezeno:

C 72,12 %, H 5,44 %, F 22,50 %.

250 g (1 mol) shora uvedeného produktu se rozpustí v 2 500 ml tetrachloridu uhličitého, načež se přidá 5 g (0,02 molu) benzo-ylperoxidu a nato roztok 176 g (1,1 g molu) bromu v 500 ml tetrachloridu uhličitého v průběhu 30 minut při 50 °C. Reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin k varu, potom se ochladí, promyje roztokem síranu sodného, roztokem hydrogenuhlíčanu sodného a vodou, vysuší a zahustí. Zbytek se krystalizuje z 1 260 ml ethanolu. Získá se 140 g erythro-1-brom-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu. Výtěžek 42,6 %. Teplota tání 164 až 165 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{12}BrF_3$:

vypočteno:

C 54,73 %, H 3,67 %, Br 24,28 %, F 17,32 %,

nalezeno:

C 54,97 %, H 3,93 %, Br 23,98 %, F 17,36 %.

Matečný louh se odpaří na jednu třetinu původního objemu. Vyloučený produkt se odfiltruje. Získá se 130 g (39,5 %) threo-1-brom-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu. Teplota tání 91 až 94 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{12}BrF_3$:

vypočteno:

C 54,73 %, H 3,67 %, Br 24,28 %, F 17,32 %,

nalezeno:

C 54,86 %, H 3,82 %, Br 24,01 %, F 17,27 %.

Struktura shora uvedené sloučeniny byla potvrzena spektrem NMR.

270 g (0,82 molu) shora uvedené směsi erythro- a threo-isomerů se rozpustí v 2 500 mililitrů anisolu. K roztoku se přidá za míchání při 6 °C 110 g (0,83 molu) bezvodého chloridu hlinitého a směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se potom smíchá se směsí 4 kg ledu a 600 ml 36% chlorovodíkové kyseliny a extrahuje 3 litry chloroformu. Organická vrstva se promyje hydrogenuhlíčanem sodným a vodou, vysuší a roztok se zahustí. Zbytek se krystalizuje ze 750 ml isopropylalkoholu. Získaný produkt (162 g, 55 %, t. t. 121 až 126 °C) se překrystalizuje z 1 500 ml isopropylalkoholu. Získá se 109 g (37 %) threo-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)propanu. Teplota tání 129 až 131 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{19}F_3O$:

vypočteno:

C 74,14 %, H 5,37 %, F 16,00 %,

nalezeno:

C 74,08 %, H 5,47 %, F 15,75 %.

Spektrální údaje: ν_{CH} 3 050, 3 025, 2 995, 2 950, 2 925, 2 900, 2 830; $\nu_{C=C}$ 1 605, 1 580, 1 508; γ_{Ar} 808, 786, 758, 702; $\delta_{CH(Ar)_2}$ = 4,60 (d), 1H; $\delta_{CH(CF_3)}$ = 4,23 (m), 1H; δ_{OCH_3} = 3,60 (s), 1H; δ_{Ar} = 6,7–7,3 (m), 14H.

Matečný louh z první krystalizace se odpaří do sucha a zbytek se smíchá se 300 ml hexanu a zfiltruje. Získaný surový produkt (96 g, 27 %, t. t. 89 až 101 °C) se překrystalizuje několikrát z 960 ml isopropylalkoholu. Získá se 41,4 g (14 %) erythro-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)propanu. Teplota tání 108 až 111 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{19}F_3O$:

vypočteno:

C 74,14 %, H 5,37 %, F 16,00 %,

nalezeno:

C 74,23 %, H 5,18 %, F 16,17 %.

Spektrální údaje: ν_{CH} 3 090, 3 060, 3 025, 3 010, 2 960, 2 940, 2 915, 2 840; $\nu_{C=C}$ 1 658, 1 612, 1 590, 1 513, 1 500; γ_{Ar} 808, 790, 762, 708, 702; $\delta_{CH(Ar)_2}$ = 4,60 (d), 1H; δ_{OCH_3} = 3,60 (s), 3H; $\delta_{CH(CF_3)}$ = 4,23 (m), 1H, δ_{Ar} = 6,4–7,6 (m), 14H.

100 g (0,28 molu) threo-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)propanu se zahřívá s 300 g hydrochloridu pyridinu 3 hodiny při 200 až 220 °C, potom se ochladí, zředí 700 ml chloroformu a promyje vodou

do neutrální reakce. Roztok se zfiltruje, odpaří a zbytek se krystalizuje ze směsi chloroformu a hexanu (1:2). Získá se 85,7 g (90 %) threo-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu. Teplota tání 123 až 135 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{17}F_3O$:

vypočteno:

C 73,67 %, H 5,01 %, F 16,65 %,

nalezeno:

C 73,56 %, H 4,92 %, F 16,78 %.

40 g (0,11 molu) erythro-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)propanu se nechá reagovat se 120 g hydrochloridu pyridinu způsobem popsaným v předchozím odstavci. Získaný erythro-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propan se nechá krystalizovat ze směsi chloroformu a hexanu (1:2). Získá se 32,5 g (84,5 %) shora uvedeného produktu. Teplota tání 114 až 117 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{17}F_3O$:

vypočteno:

C 73,67 %, H 5,01 %, F 16,65 %,

nalezeno:

C 73,52 %, H 4,97 %, F 16,71 %.

Směs 85,6 g (0,25 molu) threo-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu, 400 ml 1,2-dibrommethanu a 18,5 g (0,33 molu) práškovitého hydroxidu draselného se zahřívá za míchání k varu. Reakční směs se zředí 1,5 litru dichlormethanu, promyje 10% chlorovodíkovou kyselinou a vodou a vysuší. Rozpouštědlo a přebytečný 1,2-dibrommethan se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se krystalizuje z benzenu. Získá se 97,7 g (87 %) threo-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difeny-3,3,3-trifluorpropanu. Teplota tání 144 až 151 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{20}BrF_3O$:

vypočteno:

C 61,48 %, H 4,49 %, Br 17,78 %, F 12,68 %,

nalezeno:

C 61,55 %, H 4,57 %, Br 17,63 %, F 12,71 %.

30 g (87,6 molu) erythro-1,2-difeny-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propanu se nechá reagovat s 1,2-dibrommethanem způsobem popsaným v předchozím odstavci. Získaný erythro-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difeny-3,3,3-trifluorpropan se krystalizuje z benzenu. Výtěžek: 27,9 g (71 %). Teplota tání 130 až 133 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{20}BrF_3O$:

C 61,48 %, H 4,49 %, Br 17,78 %, F 12,68 %,

vypočteno:

C 61,60 %, H 4,63 %, Br 17,60 %, F 12,77 %.

Předpis 2

Výroba (E)-1-[4-(2-azidoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu

9,83 g (22 mmol) (E)-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu se rozpustí ve 100 ml 2-methoxyethanolu a roztok se smíchá s roztokem 2,86 g (44 mikromol) azidu sodného a 10 ml vody. Reakční směs se zahřívá po dobu jedné hodiny k varu a zpracuje se způsobem popsaným v předpise 3. Po dvojnásobném překrystalování z ethanolu získá se 7,40 g (82 %) v nadpise uvedené sloučeniny. Teplota tání 73 až 75 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{18}F_3N_3O$:

vypočteno:

C 67,47 %, H 4,43 %, F 13,92 %, N 10,27 %,

nalezeno:

C 67,61 %, H 4,45 %, F 13,77 %, N 10,11 %.

(E)-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropen, používaný jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

Roztok 44,7 g (0,1 molu) threo-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu (příklad 1) v 225 ml benzenu se zahřívá za míchání po dobu 30 hodin k varu se 45,4 g (2,2 molu) 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonu [D. Walker a spol.: J. Org. Chem. **30**, 3240 (1965)]. Reakční směs se ochladí a vyloučený 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-hydrochinon se odfiltruje. Zbytek se smíchá se 100 ml chloroformu a vyloučený 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon se odfiltruje. Zbytek se zředí 400 ml chloroformu, promyje 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a vysuší se. Roztok se odpaří a zbytek se krystalizuje z 220 ml ethanolu. Získaný surový produkt (E:Z = 4:1, 34,4 g, 77 %, t. t. 110 až 118 °C) se překrystalizuje z 200 ml ethanolu. Získá se 29,5 g (66 %) isomeru (E). Teplota tání 118 až 120 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{18}BrF_3O$

vypočteno:

C 61,67 %, H 4,06 %, B, 17,87 %, F 12,74 %,

nalezeno:

C 61,80 %, H 4,15 %, Br 17,59 %, F 12,90 %.

Matečný louh shora uvedeného produktu se odpaří a zbytek se několikrát překrystalizuje z ethanolu. Získá se 2,14 g (4,8 %) (Z)-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu. Teplota tání 135 až 138 °C.

Spektrální údaje:

Isomer (E): $\nu_{CH} = 3060, 3020, 2920, 2900, 2850$; $\nu_{C=C} = 1590, 1495$; $\gamma_{Ar} = 815, 822, 758, 705$; $\delta_{OCH_3} = 4,08$ (t), 2H; $\delta_{BrCH_2} = 3,46$ (t), 2H; $\delta_{Ar} = 6,4-7,4$ (m), 14H.

Isomer (Z): $\nu_{CH} = 3080, 3060, 3030, 2935, 2870$; $\nu_{C=C} = 1610, 1510$; $\gamma_{Ar} = 832, 770, 760, 715$; $\delta_{OCH_2} = 4,28$ (t), 2H; $\delta_{BrCH_2} = 3,59$ (t), 2H; $\delta_{Ar} = 6,8-7,4$ (m), 14H.

Předpis 3

Výroba hydrochloridu erythro-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-bis-2-hydroxyethyl)-amino/ethoxy]fenyl]propanu

8,98 g (20 mmol) erythro-1-[4-(2-bromethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropanu (vyrobeného podle příkladu 1) se rozpustí ve 42 g (400 mmol) diethanolaminu a zahřívá půl hodiny při 100 až 120 °C. Reakční směs se zpracuje a zbytek se krystalizuje ze směsi isopropylalkoholu okyseleného chlorovodíkovou kyselinou a etheru (1:2). Získá se 5,98 g (58,7 %) v nadpise uvedené sloučeniny. Teplota tání 190 až 195 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{31}ClF_3NO_3$:

vypočteno:

C 63,59 %, H 6,13 %, Cl 6,95 %, F 11,18 %, N 2,75 %,

nalezeno:

C 63,41 %, H 6,29 %, Cl 7,08, F 10,98 %, N 2,80 %.

Příklad použití:

Výroba farmaceutických přípravků

a) Tablety

Tablety obsahující 10 mg účinné látky, jež mají následující složení a jsou vhodné pro orální podávání, lze vyrábět metodami známými ve farmaceutickém průmyslu:

Složka	Množství (mg)
[E]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2/2-hydroxyethylamino/-ethoxy)fenyl]propen (báze)	10,0
Kukuřičný škrob	49,6
Laktóza	109,0
Polyvinylpyrrolidon	5,4
Stearan hořečnatý	1,0
Koloidní kysličník křemičitý	5,0
celkem 180,0 mg	

dující složení, se vyrábějí o sobě známými metodami farmaceutického průmyslu:

Složka	Množství (mg)
threo-1-[4-(2,3-epoxypropoxy)-fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropan	10,0
Kukuřičný škrob	84,0
Stearan hořečnatý	1,0
Koloidní kysličník křemičitý	5,0

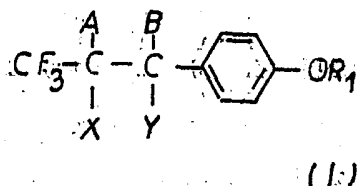
celkem 100,0 mg

b) Kapsle

Kapsle z tvrdé želatiny, které mají následující

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 1,1,2-trifenylpropanu a 1,1,2-trifenylpropenu obecného vzorce I

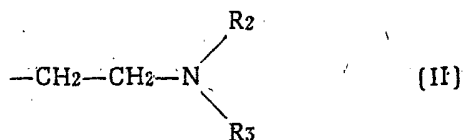


ve kterém

A a B znamenají jednotlivě atom vodíku nebo tvoří spolu valenční vazbu,

X a Y jsou stejné nebo rozdílné substituenty a znamenají fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v poloze para atomem halogenu a

R₁ znamená C₁₋₄alkyl, C₁₋₄epoxyalkyl, methoxymethylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce II



ve kterém

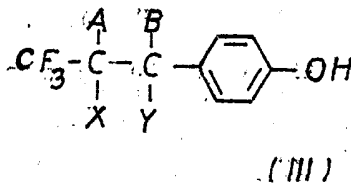
R₂ a R₃ jsou stejné substituenty a znamenají C₁₋₄alkylovou skupinu nebo tvoří se sousedním atomem dusíku skupinu morfolinovou, pyrrolidinovou, N-methylpiperazinovou nebo heptamethyleniminovou,

s tou podmínkou, že v případě

a) kdy A a B tvoří spolu valenční vazbu a X a Y znamenají fenyl, R₁ má jiný význam než methyl nebo ethyl,

b) kdy A a B tvoří spolu valenční vazbu a X a Y znamenají fenyl, má R₁ v případě (Z)-isomerů jiný význam než dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl nebo morfolinoethyl, a

c) kdy A a B tvoří spolu valenční vazbu a X znamená p-fluorfenyl a Y znamená fenyl, má R₁ jiný význam než methyl, a jejich stereoisomerů, jejich směsí a adičních solí bazických sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



v němž

A, B, X a Y mají shora uvedený význam, uvede v reakci s R₁-halogenidem nebo R₁-sulfonátem, přičemž R₁ má shora uvedený význam, v přítomnosti prostředku, který váže kyselinu,

a získaná směs stereoisomerů se popřípadě rozdělí na jednotlivé stereoisomery a bazická sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou nebo se z adiční soli s kyselinou uvolní.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučenin obecného vzorce III, v němž A a B tvoří spolu valenční vazbu, X a Y znamenají jednotlivě fenyl a R₁ znamená dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl, heptamethyleniminoethyl, morfolinoethyl nebo N-methylpiperazinoethyl.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučenin obecného vzorce III ve formě chloridu, bromidu, mesylátu nebo p-tosylátu.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se jako prostředku k vázání kyseliny používá hydroxidu alkalického kovu nebo uhličitanu alkalického kovu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním organickém rozpouštědle.
6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla používá benzenu nebo ethanolu.