Országos Találmányi Hivatal
Szabadalmi Tár.
TULAJDONA

(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

195755

Bejelentés napja: (22) 1985.03.06. (21) (842/85)

Elsőbbsége: (33) GB: (32) 1984.03.07. (31) (8406000)

Közzététel napja: (41) (42) 1986.04.28.

Megjelent: (45) 1989.03.15.

Nemzetközi osztályozás:
(51) NSZO4
C 07 C 33/00
C 07 C 43/164
C 07 C 43/166
C 07 C 43/162
C 07 D 215/00
C 07 D 213/02
C 07 D 333/02
C 07 D 401/00
C 07 D 409/00

Feltalálók: (72)
Hughes Leslie Richard, Oldfield John, Tucker Howard, Macclesfield, Cheshire, GB

Szabadalmas: (73)
Imperial Chemical Industries Plc., London, GB

(54) ELJÁRÁS ALKÉN- ÉS ALKIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (III) általános képletű új alkén- és alkin-származékok előállítására - a képletben

X -$CR^5=CR^6$- vagy -C≡C- csoportot jelent,

az A gyűrű fenilcsoportot jelent,

R^1 hidrogénatomot jelent,

R^2, R^3 és R^4 hidrogénatomot, halogénatomot vagy nitro-, ciano-, trifluor-metil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkil- vagy alkoxicsoportot jelent, és legalább egyikük hidrogénatomtól eltérő,

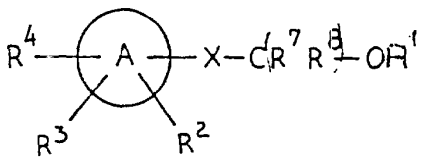
R^5 és R^6 hidrogénatomot jelent,

R^7 alkil- vagy halogénezett alkilcsoportot jelent, és

R^8 karbamoilcsoportot, alkilcsoportot, szubsztituált alkilcsoportot, szubsztituált fenilcsoportot, szubsztituált heterociklusos csoportot, cikloalkilcsoportot, alkenilcsoportot, alkinilcsoportot, halogénezett alkenil- vagy alkinilcsoportot, alkanoilcsoportot, vagy mono- vagy di-alkil-karbamoil-csoportot képvisel.

2

Ezek a vegyületek anti-androgén hatással rendelkeznek, és gyógyszerként alkalmazhatók.



A találmány tárgya eljárás anti-androgén hatással rendelkező, új alkén- és alkin-származékok, továbbá az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A szakirodalomban eddig már számos (I) általános képletű 4-aril-but-3-én-2-ol-származékot - a képletben Ar egy vagy több elektronvonzó szubsztituenst hordozó fenilcsoportot jelent - ismertettek. Így például az R^7 helyén terc-butil- és R^8 helyén imidazol-1-il-metil- vagy 1,2,4-triazol-1-il-metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a 40 345 és 52 424 sz. európai szabadalmi leírás növényi növekedést szabályozó, illetve fungicid hatóanyagokként ismerteti. Az R^7 és R^8 helyén metilcsoportot, Ar helyén pedig 3-nitro-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a 4 139 561 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, míg az Ar helyén 4-klór-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet a Synthesis 815-816 (1980) közlemény ismerteti kémiai szintézisek közbenső termékeiként. Az R^7 helyén metilcsoportot, R^8 helyén karboxi-metil- vagy etoxi-karbonil-metil-csoportot, Ar helyén pedig 4-klór-fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a Biochemistry című szakkönyv 1998. és következő oldalain (3. kötet, kiadás: 1964) a koleszterin bioszintézisének esetleges (bár hatástalan) inhibitoraiként írják le.

A szakirodalomban számos (II) általános képletű, anti-androgén hatással rendelkező acil-anilidet ismertettek. Az R^7 és R^8 helyén egyaránt metilcsoportot, Ar helyén pedig 4-nitro-3-(trifluor-metil)-fenil-csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület hidroxi-flutamid néven ismert; és szakirodalmi feltevések szerint ez a vegyület a flutamid (kereskedelemben kapható anti-androgén hatóanyag) biológiailag aktív metabolitja. Anti-androgén hatással rendelkező acil-anilideket ismertet továbbá a 2309, 2892 és 40 932 sz. európai, valamint az 52-128 329 sz. japán szabadalmi leírás.

A találmány szerint előállítható, anti-androgén hatással rendelkező új vegyületek a (III) általános képletnek felelnek meg - a képletben

X -CR^5=CR^6- vagy -C≡C- csoportot jelent,

az A gyűrű fenilcsoportot jelent,

R^1 hidrogénatomot jelent,

R^2, R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot, nitrocsoportot, cianocsoportot, trifluor-metil-csoportot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkil- vagy alkoxicsoportot jelent, azzal a feltétellel, hogy legalább egyikük hidrogénatomtól eltérő,

R^5 és R^6 hidrogénatomot jelent,

R^7 legfőljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoportot jelent, és

R^8 karbamoilcsoportot, legfőljebb 6 szénatomos alkilcsoportot, legfőljebb 5 szénatomos cikloalkil- vagy alkenilcsoportot, legfőljebb 4 szénatomos alkinil-, halogénezett alkil-, halogénezett alkenil-, halogénezett alkinil- vagy alkanoilcsoportot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó alkil-karbamoil- vagy dialkil-karbamoil-csoportot jelent, vagy

R^8 legfőljebb 4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelyhez szubsztituensként cianocsoport, karbamoilcsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, legfőljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkenil-szulfonil-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy alkil-szulfonamido-csoport, di-(1-4 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, legfőljebb 10 szénatomos aril-, aril-tio-, aril-szulfinil- vagy aril-szulfonil-csoport vagy heterociklusos-tio-, heterociklusos-szulfinil- vagy heterociklusos-szulfonil-csoport kapcsolódik, és a heterociklusos csoport szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogén-, hidroxil-, merkapto-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy halogénezett 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordozó piridil-, kinolil-, pirimidinil-, purinil-, pirazolo-pirimidinil-, tiazolil-, imidazolil-, triazolil-, akridinil-, triazinil- vagy benzimidazolo-kinazolinil-csoportot jelent, vagy

R^8 (IV) általános képletű csoportot jelent, amelyben a B-vel jelölt gyűrű fenil-, ditianil-, piridil- vagy tiazolil-csoportot jelent és R^2, R^3 és R^4 jelentése a fenti -,

azzal a feltétellel, hogy ha R^7 metilcsoportot jelent, R^8 csak metilcsoporttól eltérő szubsztituens lehet.

Azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyekben X etiléncsoporttól eltérő szubsztituenst jelent, az olefinkötéshez vagy a ciklopropil-gyűrűhöz kapcsolódó további csoportok egymáshoz viszonyított helyzetétől függően két geometriai izomer formájában lé-

tezhetnek. Az R^7 és R^8 helyén egymástól eltérő csoportokat tartalmazó (III) általános képletű vegyületek legalább egy aszimmetriacentrumot tartalmaznak (az R^7, R^8 és $-OR^1$ szubsztituenseket hordozó szénatom aszimmetrikus), ennek megfelelően optikailag aktív izomerek vagy racém elegyek formájában képződhetnek. Oltalmi igényünk a (III) általános képletű vegyületek mindazon izomerjeinek és izomer-elegyeinek előállítására kiterjed, amelyek anti-androgén hatással rendelkeznek. Az egyedi izomerek elkülönítése és a tiszta izomerek anti-androgén hatásának vizsgálati módszerei szakember számára ismertek.

R^2, R^3, R^4, R^7 és R^8 alkilcsoportként például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n--butil- vagy n-hexil-csoportot jelenthet.

Az R^8 helyén álló, illetve az R^8 szubsztituens részét képező alkanoilcsoport például formil-, acetil- vagy propionilcsoport lehet.

Az R^2, R^3 vagy R^4 helyén álló halogénatom, illetve az R^8 helyén álló halogén-alkil-, halogén-alkenil- vagy halogén-alkinil-csoportban szereplő halogénatom például fluor-, klór- vagy brómatom lehet.

Az R^2, R^3 vagy R^4 helyén álló, illetve az R^8 szubsztituens részét képező alkoxicsoport például metoxi- vagy etoxicsoport lehet.

Az R^2, R^3 vagy R^4 helyén álló, illetve az R^8 szubsztituens részét képező alkil-tio-, alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonil-csoport például metil-tio-, etil-tio-, n-propil-tio-, metil-szulfinil-, etil-szulfinil-, n-propil--szulfinil-, metil-szulfonil-, etil-szulfonil- vagy n-propil-szulfonil-csoport lehet.

Az R^2, R^3 vagy R^4 helyén álló, illetve az R^8 szubsztituens részét képező dialkil--amino-csoport például dimetil-amino- vagy dietil-amino-csoport lehet.

R^8 alkil-karbamoil- vagy dialkil-karbamoil-csoportként például metil-karbamoil- vagy dimetil-karbamoil-csoportot jelenthet.

R^7 és R^8 halogén-alkil-csoportként például trifluor-metil-, pentafluor-etil-, heptafluor-propil-, klór-metil- vagy diklór-metil--csoportot jelenthet.

Az R^8 helyén álló cikloalkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport például ciklopropil-, ciklopentil-, vinil-, allil- vagy etinil-csoport lehet.

Az R^8 helyén álló alkilcsoporthoz szubsztituensként kapcsolódó alkoxi-karbonil-amino-, alkanoil-amino-, alkil-szulfonamido- vagy dialkil-szulfamoil-csoport például metoxi-karbonil-amino-, etoxi-karbonil-amino-, acetamido-, metil-szulfonamido- vagy dimetil--szulfamoil-csoport lehet.

Az R^8 helyén álló alkilcsoporthoz szubsztituensként kapcsolódó fenil-, feniltio-, fenilszulfinil-, fenilszulfonil-, legfeljebb 10 szénatomos alkil-fenil-, alkil-fenil-tio-, alkil--fenil-szulfinil- vagy alkil-fenil-szulfonil--csoport például fenil-, tolil-, fluor-fenil-, klór-fenil-, nitro-fenil-, metil-tio-fenil-, metil-szulfonil-fenil-, karbamoil-fenil-, acetamido-fenil- vagy dimetil-amino-fenil-csoport, illetve a megfelelő fenil-tio-, fenil-szulfinil- vagy fenil-szulfonil-csoport lehet.

Előnyöseknek bizonyultak azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X $-CR^5=CR^6-$ általános képletű csoportot jelent, az A gyűrű fenilcsoportot jelent, R^2, R^3 és R^4 közül egy vagy kettő fluoratomot, klóratomot vagy ciano-, trifluor-metil- vagy nitrocsoportot, a fennmaradóak pedig hidrogénatomot jelentenek, R^1, R^5 és R^6 hidrogénatomot jelent, R^7 trifluor-metil-, pentafluor-etil-, heptafluor-propil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoportot jelent, és R^8 jelentése metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n--butil-, ciklopropil-, trifluor-metil-, klór--metil-, diklór-metil-, etinil-, klór-etinil-, acetil- vagy propionilcsoport, ciano-, hidroxil-, karbamoil-, formil-, acetil-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 2-6 szénatomos alkenil-tio-, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil- vagy 2-6 szénatomos alkenil-szulfenil-csoporttal szubsztituált metiléncsoport ($-CH_2-$), szubsztituálatlan vagy fluor-, klór-, nitro-, karbamoil-, acetamido-, metil-tio- vagy metil-szulfonil-szubsztituenst hordozó fenil-tio- vagy fenil-szulfonil-csoport, vagy szubsztituálatlan vagy hidroxil-, merkapto-, amino-, klór-, trifluor-metil- vagy metil-szubsztituenst hordozó piridil-, kinolil-, pirimidinil-, purinil-, pirazolo-pirimidinil-, tiazolil-, imidazolil- vagy triazolilcsoport, és a $-CR^5=CR^6-$ csoport transz konfigurációjú.

Különösen előnyösek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X transz -CH=CH- csoportot jelent, az A gyűrű 3,4-diklór-fenil-, 3-klór-4-ciano-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil-, 4-ciano-fenil-, 4-ciano-3-fluor--fenil-, 4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil- vagy 4-fluor-3-(trifluor-metil)-fenil-csoportot képvisel, R^1 hidrogénatomot jelent, R^7 trifluor--metil-csoportot jelent, és R^8 jelentése etil-, etinil-, ciano-metil-, 1-ciano-etil-, acetil-, metil-szulfonil-metil-, p-metil-szulfonil-fenil--szulfonil-metil- vagy pirid-2-il-szulfonil--csoport, vagy R^8 $-CH_2SR^9$ általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R^9 jelentése m-metil-tio-fenil-, pirid-4-il-, pirimid-2-il-, 4,6-dimetil-pirimid-2-il-, purin-6--il-, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-, imidazol-2-il-, 1-metil-imidazol-2-il-, 7-klór-kinolin-4-il- vagy 7-trifluor-metil-kinolin-4-il--csoport.

A (III) általános képletű vegyületek egyes speciális képviselőit a példákban ismertetjük. Ezek közül kiemelkedően erős anti-androgén hatással rendelkeznek a következő származékok:

5-(3,4-diklór-fenil)-3-hidroxi-3-(trifluor--metil)-pent-transz-4-én-2-on,

5-(3,4-diklór-fenil)- és 5-[4-ciano-3-(trifluor--metil)-fenil]-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4--én-1-in-3-ol,

5-(4-ciano-fenil)- és 5-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-3-hidroxi-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-én-nitril-,
4-(3-klór-4-fluor-fenil)-, 4-(4-ciano-fenil)-, 4-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil)-, 4-[4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil]- és
4-[4-fluor-3-(trifluor-metil)-fenil]-1-metil-szulfonil-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol,
5-(3,4-diklór-fenil)-3-hidroxi-2-metil-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-én-nitril,
4-(3,4-diklór-fenil)-1-(pirid-4-il-tio)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol,
4-(3,4-diklór-fenil)-1-(pirimidin-2-il-tio)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol,
4-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-1-(7-klór-kinolin-4-il-tio)-,
1-[7-(trifluor-metil)-kinolin-4-il-tio)-, 1-(pirimidin-2-il-tio)-,
1-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il-tio)-, 1-(purin-6-il-tio)-,
1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-tio)-1-(imidazol-2-il-tio)- és
1-(1-metil-imidazol-2-il-tio)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol,
5-(3,4-diklór-fenil)- és 5-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-3-(trifluor-metil)-pent-transz-3-én-2-ol,
4-(3-klór-4-ciano-fenil)-1-(m-metil-tio-fenil)-tio-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol,
és
4-(3-klór-4-ciano-fenil)-1-(p-metil-szulfonil-fenil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol.

A (III) általános képletű vegyületeket a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmas módszerekkel állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületeket például úgy állíthatjuk elő, hogy az (V) általános képletű vegyületeket R^8-M általános képletű szerves fémvegyületekkel reagáltatjuk. A képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti, M pedig fématomot, például lítium atomot jelent.

A reakciót előnyösen közömbös hígítószer vagy oldószer, például tetrahidro-furán jelenlétében, alacsony hőmérsékleten (például -70 °C és -80 °C között) hajtjuk végre.

Az (V) általános képletű kiindulási anyagokat úgy állíthatjuk elő, hogy a (VI) általános képletű aldehideket vagy ketonokat - a képletben A, R^2, R^3, R^4 és R^5 jelentése a fenti - (VII), (VIII) vagy (IX) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletekben R^6 és R^7 jelentése a fenti.

Az R^1 helyén hidroxilcsoportot, X helyén $-CR^5=CR^6-$ általános képletű csoportot és R^8 helyén $-CH_2R^9$ általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (X) általános képletű epoxidokat R^9-H általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk. Az utóbbi képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése a fenti, R^9 pedig egy metiléncsoporttal ($-CH_2-$) együtt R^8 csoportot képező szubsztituenst jelent.

Ez a reakció különösen előnyösen alkalmazható olyan esetekben, amikor az R^9-H általános képletű reagens reakcióképes tiolcsoportot tartalmaz, vagy a reagens hidrogénatomja reakcióképes. A reakciót rendszerint szobahőmérsékleten, közömbös hígítószer vagy oldószer, például tetrahidro-furán vagy dietil-éter jelenlétében végezzük.

A (X) általános képletű epoxidokat úgy állíthatjuk elő, hogy a korábban már ismertetett (V) általános képletű vegyületeket bázis (például butil-lítium vagy - fázistranszfer körülmények között - alkálifém-hidroxid) jelenlétében trimetil-szulfoxónium-jodiddal reagáltatjuk.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 és R^5 hidrogénatomot, X pedig $-CH=CR^6-$ általános képletű csoportot jelent, a (XI) általános képletű vegyületek - a képletben A, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti - dehidratálásával is előállíthatjuk. A reakciót savas közegben végezzük; így például a kiindulási anyagot p-toluol-szulfonsav jelenlétében melegítjük.

A (IX) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (XII) általános képletű vegyületeket R^7COR^8 általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, majd a kapott (XIII) általános képletű vegyületeket redukáljuk. A felsorolt képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 és R^8 jelentése a fenti.

Az R^1 helyén hidroxilcsoportot és X helyén $-CR^5=CR^6-$ általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a (VI) általános képletű vegyületeket (XIV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7 és R^8 jelentése a fenti.

A reakciót alacsony hőmérsékleten, közömbös hígítószerben vagy oldószerben, foszfónium-bromid-vegyület (például metil-trifenil-foszfónium-bromid) és alkil-fémvegyület (például szek-butil-lítium) jelenlétében végezhetjük.

A reakciót rendszerint alacsony hőmérsékleten, közömbös hígítószer vagy oldószer jelenlétében végezzük.

Az X helyén $-C\equiv C-$ csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítása során a (XVI) általános képletű vegyületeket - a képletben A, R^1, R^2, R^3 és R^4 jelentése a fenti, Z pedig kilépő csoportot, előnyösen jódatomot jelent - (XVII) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk - a képletben R^1, R^7 és R^8 jelentése a fenti.

Az X helyén $-C\equiv C-$ csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket redukcióval a megfelelő, X helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó származékokká alakíthatjuk. A redukció körülményeinek megfelelő megválasztásával, amelyek szakember számára is-

mertek, cisz- vagy transz-konfigurációjú alkén-vegyületet állíthatunk elő.

Kívánt esetben a (III) általános képletű vegyületek R^8 csoportját más R^8 csoporttá alakíthatjuk. Így például

(i) az R^8 helyén álló aminocsoport acilezésével R^8 helyén alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy alkil-szulfonamido-csoportot alakítunk ki;

(ii) az R^8 helyén álló alkanoilcsoport vagy alkanoil-alkil-csoport redukciójával R^8 helyén hidroxi-alkil-csoportot alakítunk ki; vagy

(iii) az R^8 helyén álló alkinilcsoportot ismert hidratálási módszerekkel (például higany(II)-oxid felhasználásával) alkanoilcsoporttá alakítjuk.

Azokat a (III) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2, R^3 és/vagy R^4 alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonil-csoportot jelent, vagy amelyekben az R^8 csoport alkenil- vagy -szulfonil-, aril-szulfonil-, heterociklusos-szulfinil- vagy heterociklusos-szulfonil-csoportot tartalmaz, a megfelelő alkil-tio-, alkenil-tio-, aril-tio- vagy heterociklusos-tio-származékok oxidálásával állíthatjuk elő. Az oxidálószer minőségétől és a reakciókörülményektől függően termékként szulfinil- vagy szulfonil-vegyületeket kapunk. Így például ha a tio-vegyületeket metanolos közegben, szobahőmérsékleten vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten nátrium-meta-perjodáttal oxidáljuk, termékként rendszerint szulfinil-vegyületeket kapunk, míg ha az oxidációt ecetsavas oldatban hidrogén-peroxiddal vagy vizes oldatban perszulfáttal végezzük szobahőmérsékleten vagy annál magasabb hőmérsékleten, általában szulfonil-vegyületek képződnek (esetenként azonban ez a reakció a szulfinil-vegyületek kialakulása után leáll).

Miként már közöltük, a (III) általános képletű vegyületek anti-androgén hatással rendelkeznek. Ha ezeket a vegyületeket tesztoszteron-propionáttal együtt adjuk be kasztrált hím patkányoknak, a kezelés hatására csökken az állatok ondóhólyagának súlya, ami egyértelműen igazolja az anti-androgén aktivitást. A (III) általános képletű vegyületeket ennek megfelelően például rosszindulatú vagy jóindulatú prosztata-daganatok kezelésére, továbbá androgénszint-függő betegségek és rendellenességek (így acne, elszőrösödés, faggyútúlképződés stb.) megelőzésére és gyógyítására használhatjuk fel. A hatóanyagokat háziállatok ovulációjának fokozására is alkalmazhatjuk.

Patkányokon végzett kísérleteinkben megállapítottuk, hogy a (III) általános képletű vegyületek az anti-androgén hatás fellépéséhez szükséges dózisban adagolva semmiféle toxikus hatást nem fejtenek ki.

A (III) általános képletű vegyületeket a szokásos humán- vagy állatgyógyászati higító-, hordozó- és/vagy segédanyagok felhasználásával, ismert gyógyszertechnológiai műveletekkel humán- vagy állatgyógyászati készítményekké, például orálisan adagolható készítményekké (így kapszulákká, tablettákká, vizes vagy olajos oldatokká, szuszpenziókká vagy emulziókká), parenterálisan adagolható steril oldatokká vagy szuszpenziókká, kúpokká vagy helyileg felhasználható készítményekké (így kenőcsökké vagy balzsamokká) alakítjuk.

A gyógyászati készítmények a (III) általános képletű vegyületeken kívül kívánt esetben a (III) általános képletű vegyülettel szinergetikus kölcsönhatásba nem lépő egyéb gyógyhatású anyagokat, például anti-ösztrogén hatóanyagokat (így tamoxifent), aromatáz-inhibitorokat (így testolaktont vagy amino-glutetimidet)-progesztineket (így medroxi-progeszteron-acetátot), gonadotropin-kiválasztást gátló anyagokat (így danazolt), LH-RH analógokat (így buserelint), citotoxikumokat (így ciklofoszfamidot), antibiotikumokat (így penicillint vagy oxi-tetraciklint) vagy gyulladásgátló hatóanyagokat (így - elsősorban helyi kezelés céljára - fluocinolon-acetonidot) is tartalmazhatnak.

A (III) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítményeket melegvérűeknek rendszerint 0,1-125 mg hatóanyag/testsúly kg dózisban adjuk be.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

0,31 g dimetil-szulfon 50 ml tetrahidro-furánnal készített, -78 °C-ra hűtött oldatába keverés közben 2,1 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet további 1 órán át keverjük, majd az elegybe 0,75 g 1,1,1-trifluor-4-(3,4-diklór-fenil)-but-transz-3-én-2-on 25 ml tetrahidro-furánnal készített oldatát csepegtetjük. Az elegyet 20 percig -78 °C-on keverjük, majd 10 ml metanol és 20 ml telített vizes ammónium-klorid-oldat elegyét adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, vízbe öntjük, és a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagél-oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként metilén-kloridot használunk. 110 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-fenil)-1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-olt kapunk. Hozam: 0,23 g (28%)

A kiindulási anyagként felhasznált 1,1,1-trifluor-4-(3,4-diklór-fenil)-but-transz-3-én-2-ont a következőképpen állítjuk elő:

1,0 g frissen őrölt lítium-hidroxid-monohidrát 100 ml etanollal készített szuszpenzió-

jához keverés közben 10 g 3,4 diklór-benzaldehid 50 ml etanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegy felszíne alá 6,5 ml 1,1,1-trifluor-acetont fecskendezünk, ezután az elegyet 1 órán át keverjük, majd 600 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot 2 n vizes sósavoldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 7 : 3 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - metilén-klorid elegyet használunk. 81 °C-on olvadó 1,1,1-trifluor-4-(3,4-diklór-fenil)-but-transz-3-én-2-ont kapunk.

2. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással állítjuk elő az 1-3. táblázatban felsorolt vegyületeket a megfelelő szerves fémvegyületekből és 4-aril-but-transz-3-én-2-on-származékokból.

1. táblázat

(XVIII) általános képletű vegyületek

R^2	R^3	R^4	R^7	R^8	Op. °C	Megjegyzések
H	H	F	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	116	
H	H	CN	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	156	
H	CF_3	F	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	126	
H	Cl	F	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	95	
H	H	NO_2	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	olaj	
H	CF_3	Cl	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	136	
Cl	Cl	H	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	132	
H	CF_3	H	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	89-92	
H	CF_3	CN	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	173-174	9
H	Cl	CN	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	115	9
H	CH_3O	CN	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	134-136	
H	CN	H	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	150-154	
H	F	CN	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	150-151	9
H	CF_3	NO_2	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	121-122	
H	Cl	Cl	C_2F_5	$CH_2SO_2CH_3$	94-95	6
H	Cl	Cl	C_3F_7	$CH_2SO_2CH_3$	104-105	6
H	CF_3	CN	CH_3	$CH_2SO_2CH_3$	110-111	6, 9
H	Cl	Cl	CH_2Cl	$CH_2SO_2CH_3$	113	3
H	H	CN	CF_3	$CH_2SO_2C_2H_5$	138	
H	Cl	CN	CF_3	$CH_2SO_2C_2H_5$	125	9
H	CF_3	CN	CF_3	$CH_2SO_2C_2H_5$	163	9
H	Cl	F	CF_3	$CH_2SO_2C_2H_5$	88	
H	Cl	Cl	CF_3	$CH_2SO_2N(CH_3)_2$	106	1
H	CF_3	Cl	CF_3	$CH_2SO_2N(CH_3)_2$	102	1
H	CF_3	CN	CF_3	$CH_2SO_2N(CH_3)_2$	160	1, 9
H	Cl	Cl	CF_3	$CH_2SO_2C_6H_5$	102	
H	CF_3	CN	CF_3	$CH_2SO_2C_6H_5$	106	9
H	Cl	CN	CF_3	CH_2SO_2(4-fluor-fenil)	olaj	9
H	CF_3	CN	CF_3	CH_2SO_2(4-fluor-fenil)	138	
H	Cl	Cl	CF_3	CH_2CN	116	1
H	NO_2	Cl	CF_3	CH_2CN	111	1
H	H	CN	CF_3	CH_2CN	olaj	1
H	Cl	F	CF_3	CH_2CN	86	1
H	CF_3	Cl	CF_3	CH_2CN	olaj	1
H	CF_3	NO_2	CF_3	CH_2CN	99-101	1
H	CF_3	CN	CF_3	CH_2CN	117-118	1, 9
H	CN	Cl	CF_3	CH_2CN	olaj	1
H	CF_3	F	CF_3	CH_2CN	olaj	1
H	Cl	Cl	C_2F_5	CH_2CN	olaj	1, 6
H	Cl	Cl	C_3F_7	CH_2CN	olaj	1, 6
H	Cl	Cl	CH_3	CH_2CN	olaj	1, 6
H	Cl	Cl	$CHCl_2$	CH_2CN	77	1, 4
H	Cl	Cl	CF_3	$CH(CH_3)CN$	86	1 (A izomer)
H	Cl	Cl	CF_3	$CH(CH_3)CN$	129	1 (B izomer)

R^2	R^3	R^4	R^7	R^8	Op. °C	Megjegyzések
H	H	CN	CF_3	$CH(CH_3)CN$	olaj	1 (A izomer)
H	H	CN	CF_3	$CH(CH_3)CN$	112	1 (B izomer)
H	CF_3	Cl	CF_3	$CH(CH_3)CN$	97	1 (A izomer)
H	CF_3	Cl	CF_3	$CH(CH_3)CN$	78	1 (B izomer)
H	Cl	F	CF_3	$CH(CH_3)CN$	79	1 (A izomer)
H	Cl	F	CF_3	$CH(CH_3)CN$	84	1 (B izomer)
H	CF_3	CN	CF_3	$CH(CH_3)CN$	olaj	1, 9 (A izomer)
H	CF_3	CN	CF_3	$CH(CH_3)CN$	olaj	1, 9 (B izomer)
H	Cl	Cl	CF_3	$CH(C_2H_5)CN$	88	1 (A izomer)
H	Cl	Cl	CF_3	$CH(C_2H_5)CN$	108	1 (B izomer)
H	Cl	Cl	CF_3	$C(CH_3)_2CN$	olaj	1
H	Cl	Cl	CF_3	etinil-	41	5
H	H	CN	CF_3	etinil-	83	5
H	CF_3	F	CF_3	etinil-	olaj	5
H	F	F	CF_3	etinil-	olaj	5
H	Cl	F	CF_3	etinil-	olaj	5
H	CF_3	Cl	CF_3	etinil-	olaj	5
H	CF_3	NO_2	CF_3	etinil-	olaj	5
Cl	Cl	H	CF_3	etinil-	olaj	5
H	CF_3	H	CF_3	etinil-	olaj	5
H	CF_3	CN	CF_3	etinil-	121-123	5, 9
H	CN	H	CF_3	etinil-	olaj	5
H	CN	Cl	CF_3	etinil-	olaj	5
H	Cl	Cl	C_2H_5	etinil-	olaj	5, 6
H	CN	H	CH_3	etinil-	olaj	5, 6
H	CF_3	CN	CH_3	etinil-	olaj	5, 6
H	Cl	Cl	CH_2Cl	etinil-	olaj	3, 5
H	Cl	Cl	$CHCl_2$	etinil-	olaj	4, 5
H	Cl	Cl	CF_3	klór-etinil-	78	
H	Cl	Cl	CF_3	metil-	olaj	
H	Cl	Cl	CF_3	n-butil-	olaj	
H	Cl	Cl	CF_3	ciklopropil-	48-50	
H	Cl	Cl	CF_3	allil-	olaj	
H	Cl	Cl	CF_3	$CHCl_2$	49	1
H	Cl	Cl	CF_3	$CF=CF_2$	60	2
H	Cl	Cl	CF_3	CH_2COCH_3	91	1
H	Cl	Cl	CF_3	CH_2CONH_2	126	8
H	H	Cl	CF_3	$C(OCH_3)=CH_2$	olaj	7
H	Cl	Cl	CF_3	$C(SC_6H_5)=CH_2$	olaj	
H	Cl	Cl	CF_3	$CH(SCH_3)SOCH_3$	75	
H	Cl	Cl	CF_3	$C(C_2H_5)(SCH_3)SOCH_3$	olaj	
H	Cl	Cl	CF_3	1,3-ditian-2-il-	110	
H	Cl	Cl	CF_3	6-fluor-pirid-3-il-	92	2
H	Cl	Cl	CF_3	4-(trifluor-metil)-tiazol-2-il-	81	
H	Cl	Cl	CF_3	4-(dimetil-amino)-fenil-	130	2
H	Cl	Cl	CF_3	4-ciano-fenil-	olaj	
H	Cl	Cl	CF_3	4-ciano-fenil-	75	6

2. táblázat

(XIX) általános képletű vegyületek

R^2	R^4	R^7	R^8	Op. °C	Megjegyzések
F	F	CF_3	$CH_2SO_2CH_3$	145	
F	F	CF_3	etinil-	olaj	5

8

3. táblázat

(XX) általános képletű vegyületek

A	R^8	Op. oC	Megjegyzések
pirid-3-il-	CH_2CN	olaj	1
pirid-4-il-	CH_2CN	olaj	1
6-klór-pirid-3-il-	CH_2CN	olaj	1
kinolin-3-il-	CH_2CN	olaj	1
5-bróm-tien-2-il-	CH_2CN	olaj	1
pirid-4-il-	$CH_2SO_2CH_3$	olaj	
6-klór-pirid-3-il-	$CH_2SO_2CH_3$	olaj	
4,5-diklór-tien-2-il-	$CH_2SO_2CH_3$	olaj	
4,5-diklór-tien-2-il-	etinil-	olaj	5
6-klór-pirid-3-il-	etinil-	olaj	5
2-klór-pirid-4-il-	etinil-	olaj	5

Amennyiben egyebet nem közlünk, a kiindulási anyagokként felhasznált 4-aril-but-transz-3-én-2-on-vegyületeket az 1. példa második részében ismertetett eljárással, a megfelelő benzaldehid vagy heterociklusos aldehid és trifluor-aceton reakciójával állítjuk elő.

Amennyiben egyebet nem közlünk, a reagensként felhasznált szerves fémvegyületet az 1. példa első részében leírt módon, a megfelelő R^8-H általános képletű vegyület és n-butil-lítium reakciójával állítjuk elő.

Megjegyzések az 1-3. táblázathoz:

1. megjegyzés: n-Butil-lítium helyett lítium-di-izopropil-amidot használunk.

2. megjegyzés: A n-butil-lítiumot R^8-H általános képletű vegyület helyett R^8-Br általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

3. megjegyzés: A kiindulási butenon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő: 1,75 g 3,4-diklór-benzaldehid, 1,76 g (3-klór-acetonilidén)-trifenil-foszforán és 25 ml toluol elegyét 3 órán át 80 °C-on tartjuk, az oldószert lepároljuk, a maradékot ciklohexánnal extraháljuk, és a kivont terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 7 : 3 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - metilén-klorid elegyet használunk. A kapott 1-klór-4-(3,4-diklór-fenil)-but-transz-3-én-2-on 72 °C-on olvad.

4. megjegyzés: A kiindulási butenon-vegyületet a következőképpen állítjuk elő: 0,34 g 3,4-diklór-benzaldehidet argon atmoszférában, 135 °C-on 0,15 g (3,3-diklór-acetonilidén)-trifenil-foszforánnal reagáltatunk. 2 óra elteltével a reakciót leállítjuk, és a terméket a 3. megjegyzésben közöltek szerint elkülönítjük. 114 °C-on olvadó 1,1-diklór-4-(3,4-diklór-fenil)-but-transz-3-én-2-ont kapunk.

5. megjegyzés: A butenon-vegyületet trimetil-szilil-acetilénnel reagáltatjuk, majd a trimetil-szilil-védőcsoportot lehasítjuk. A védőcsoport lehasítása során a védett vegyületet tetrahidro-furános oldatban, szobahőmérsékleten, keverés közben tetra-n-butil-ammónium-fluoriddal kezeljük.

6. megjegyzés: A kiindulási anyagok előállítása során trifluor-aceton helyett a megfelelő ketont (aceton, metil-pentafluor-etil-keton vagy metil-heptafluor-propil-keton) használjuk.

7. megjegyzés: n-Butil-lítium helyett terc-butil-lítiumot használunk.

8. megjegyzés: A butenon-vegyületet N,N-bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal reagáltatjuk. A trimetil-szilil-védőcsoportok a termék feldolgozása során spontán lehasadnak.

9. megjegyzés: A kiindulási butenon-vegyületet a Tetrahedron Letters 1983, 4229. oldalon ismertetett módszerrel, a megfelelő aldehid és dietil-3,3,3-trifluor-2-metil-imino-propil-foszfonát reakciójával állítjuk elő. A következő termékeket kapjuk: 4-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-1,1,1-trifluor-but-3-én-2-on, op.: 119-121 °C; 4-(4-ciano-3-fluor-fenil)-1,1,1-trifluor-but-3-én-2-on, op.: 69-70 °C; 4-(3-klór-4-ciano-fenil)-1,1,1-trifluor-but-3-én-2-on, op.: 102-104 °C.

3. példa

0,5 g piridin-2-tiol, 0,22 g nátrium-hidrid (50%-os ásványolajos diszperzió) és 20 ml tetrahidro-furán elegyébe keverés közben 1,27 g 4-(3,4-diklór-fenil)-1,2-epoxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én 20 ml tetrahidro-furánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3 : 2 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - metilén-klorid elegyet használunk. 64 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-fenil)-1-(pirid-2-il-tio)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-olt kapunk. Hozam: 1,28 g (72%).

9

A kiindulási anyagként felhasznált epoxi-butén-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

4,1 g trimetil-szulfoxónium-jodid 200 ml tetrahidro-furánnal készített, -10 °C-os szuszpenziójába keverés közben 11,6 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. Az elegyet 2 órán át -10 °C-on keverjük, majd keverés közben 2,0 g, az 1. példa szerint előállított 4-(3,4-diklór-fenil)--1,1,1-trifluor-but-transz-3-én-2-on 100 ml tetrahidro-furánnal készített oldatába öntjük. A reakcióelegyet 90 percig keverjük, 75 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, és a kapott elegyet víz és etil-acetát között megoszlatjuk. A fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázisokat egyesítjük, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot tisztítás céljából szilikagél oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként 4 : 1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - metilén-klorid elegyet használunk. Olajos termékként 4-(3,4-diklór-fenil)-1,2-epoxi--2-(trifluor-metil)-but-transz-3-ént kapunk.

A 3. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 4. táblázatban felsorolt (XXI) általános képletű vegyületeket a megfelelő tiolokból és epoxidokból. Az epoxid-vegyületeket a 3. példa második részében közöltek szerint állítjuk elő a megfelelő butenonokból, vagy az Angewandte Chemie (Int. Ed.) *12*, 845 (1973) közleményben ismertetett eljárással szintetizáljuk.

4. táblázat

(XXI) általános képletű vegyületek

R_3	R_4	R_{10}	Op. °C
Cl	Cl	etil-	olaj
Cl	Cl	n-propil-	olaj
Cl	CN	n-butil-	olaj
Cl	Cl	allil-	olaj
Cl	Cl	4-fluor-fenil-	olaj
H	CN	4-fluor-fenil-	olaj
Cl	CN	4-fluor-fenil-	110
Cl	Cl	4-klór-fenil-	olaj
Cl	Cl	4-nitro-fenil-	olaj
Cl	Cl	3-(metil-tio)-fenil-	olaj
Cl	CN	3-(metil-tio)-fenil-	77
CF_3	CN	3-(metil-tio)-fenil-	109
Cl	CN	4-(metil-tio)-fenil-	73
CF_3	CN	4-(metil-tio)-fenil-	olaj
Cl	Cl	3-(metil-szulfonil)-fenil-	olaj
CF_3	CN	3-(metil-szulfonil)-fenil-	58
CF_3	CN	4-(dimetil-amino)-fenil-	110-111
Cl	Cl	4-acetamido-fenil-	55
CF_3	CN	4-acetamido-fenil-	58-61
Cl	Cl	4-karboxamido-fenil-	olaj
CF_3	CN	4-karboxamido-fenil-	olaj
CF_3	CN	2-piridil-	olaj
H	CN	2-piridil-	olaj
CF_3	CN	3-piridil-	olaj
Cl	Cl	3-piridil-	164
Cl	Cl	4-piridil-	163
CF_3	Cl	4--piridil-	191
CF_3	CN	4--piridil-	193-195
Cl	F	4--piridil-	142
Cl	Cl	2-kinolil-	148
Cl	Cl	4-kinolil-	126
CF_3	CN	8-kinolil-	78
Cl	Cl	2-metil-4-kinolil-	172
Cl	Cl	7-klór-4-kinolil-	191
CF_3	CN	7-klór-4-kinolil-	olaj
Cl	Cl	7-(trifluor-metil)-4-kinolil-	135
Cl	CN	7-(trifluor-metil)-4-kinolil-	181-184
CF_3	Cl	7-(trifluor-metil)-4-kinolil-	156
CF_3	CN	7-(trifluor-metil)-4-kinolil-	156

R_3	R_4	R_{10}	Op. °C
Cl	Cl	2-imidazolil-	141
CF_3	CN	2-imidazolil-	olaj
CF_3	F	2-imidazolil-	olaj
CF_3	F	1-metil-2-imidazolil-	olaj
Cl	Cl	1-metil-2-imidazolil-	100
CF_3	CN	1-metil-2-imidazolil-	108
Cl	Cl	2-tiazolil-	olaj
CF_3	F	2-tiazolil-	olaj
CF_3	CN	2-tiazolil-	olaj
Cl	F	2-tiazolil-	olaj
Cl	Cl	1,2,4-triazol-3-il-	72
Cl	Cl	2-pirimidinil-	94
Cl	F	2-pirimidinil-	olaj
CF_3	F	2-pirimidinil-	olaj
CF_3	CN	2-pirimidinil-	olaj
Cl	Cl	4-metil-2-pirimidinil-	89
CF_3	CN	4-metil-2-pirimidinil-	olaj
Cl	Cl	4-hidroxi-2-pirimidinil-	96
CF_3	CN	4-hidroxi-2-pirimidinil-	olaj
Cl	Cl	4-amino-2-pirimidinil-	119
CF_3	CN	4-amino-2-pirimidinil-	olaj
CF_3	CN	4,6-dimetil-2-pirimidinil-	olaj
Cl	Cl	purin-6-il-	146
CF_3	CN	purin-6-il-	110
CF_3	CN	1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-	208
Cl	Cl	2-klór-6-metoxi-akridin-6-il-	211
Cl	Cl	2-amino-6-purinil-	162
Cl	Cl	4,6-dimerkapto-1,3,5-triazin-2-il-	240 (bomlik)
Cl	Cl	benzimidazolo[1,2-c]kinazolin-6-il-	198
CF_3	CN	4-amino-2-pirimidinil-	olaj

4. példa

0,25 g, a 3. példa szerint előállított 4--(3,4-diklór-fenil)-1,2-epoxi-2-(trifluor-metil)--but-transz-3-én 10 ml dietil-éterrel készített oldatához 0,4 g magnézium-kloridot adunk, és a szuszpenziót 4 napig szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 0,5 ml metanolt adunk, további 2 napig keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet metilén--kloriddal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 4 : 1 térfogatarányú petroléter (pf.: 60-80 °C) - metilén-klorid elegyet használunk. 64 °C-on olvadó 1-klór-4-(3,4-diklór-fenil)-2-(trifluor--metil)-but-transz-3-én-2-olt kapunk. Hozam: 0,13 g (44%).

5. példa

10,0 g 1-(3,4-diklór-fenil)-4,4,4-trifluor--3-(trifluor-metil)-bután-1,3-diol és 2,0 g p--toluol-szulfonsav elegyét 15 percig 140 °C--on tartjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és víz és etil-acetát között megoszlatjuk. Az etil-acetátos fázist telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 9 : 1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - metilén-klorid elegyét használunk. Olajos termékként 4-(3,4-diklór-fenil)-1,1,1-trifluor--2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-olt kapunk. Hozam: 8,50 g (90%).

A kiindulási anyagként felhasznált bután-1,3-diol-vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

19,8 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium--oldat, 4,3 ml di-izopropil-amin és 200 ml tetrahidrofurán elegyét 10 percig 0 °C-on tartjuk. A kapott lítium-di-izopropil-amid-oldatot -78 °C-ra hűtjük, az oldatba keverés közben 5,0 g 3,4-diklór-acetofenon 50 ml tetrahidro-furánnal készített oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet 30 percig -78 °C--on, és 45 percig -50 °C-on keverjük. Az elegyet -78 °C-ra visszahűtjük, és a reakcióelegybe 10 ml vízmentes hexafluor-acetont (a szeszkvihidrát tömény kénsavas kezelésével kapott anyag) desztillálunk. A reakcióelegyet 1 órán át -78 °C-on keverjük, majd az elegyhez 10 ml metanolt és 50 ml telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, és szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A kapott

elegyet 250 ml vízbe öntjük, és a vizes elegyet dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Olajos anyagként 1-(3,4-diklór-fenil)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-3-(trifluor-metil)-butan-1-ont kapunk, amit tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

A kapott terméket 200 ml etanolban oldjuk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, és az oldatba keverés közben, részletekben, 15 perc alatt 3,2 g nátrium-bórhidridet adagolunk. A reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on keverjük. Az elegyet tömény vizes sósavoldattal semlegesítjük, az etanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot dietil-éter és víz között megoszlatjuk. Az éteres fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. Maradékként 1-(3,4-diklór-fenil)-4,4,4-trifluor-3-(trifluor-metil)-bután-1,3-diolt kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

Az 5. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a megfelelő acetofenonokból kiindulva az 5. táblázatban felsorolt (XXII) általános képletű vegyületeket.

5. táblázat

(XXII) általános képletű vegyületek

R^2	R^3	R^4	Op. °C
H	H	Cl	olaj
H	H	CN	115-117
H	Cl	H	olaj
Cl	H	Cl	olaj

Megismételjük az 5. példában leírt eljárást, azonban 3,4-diklór-acetofenon helyett 3,4-diklór-propiofenonból indulunk ki. Olajos termékként 4-(3,4-diklór-fenil)-1,1,1-trifluor-3-metil-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-ol kapunk.

6. példa

0,6 g higany(II)-oxid 50 ml 4 súly/térfogat%-os vizes kénsavoldattal készített, 60 °C-os oldatához keverés közben 0,8 g, a 2. példa szerinti előállított 1-(3,4-diklór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pent-transz-1-én-4-in-3-ol 5 ml metanollal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 30 percig 60 °C-on keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3 : 2 térfogatarányú metilén-klorid - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. Olajos termékként 5-(3,4-diklór-fenil)-3-hidroxi-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-én-2-ont kapunk. Hozam: 0,12 g (14%)

A 6. példában ismertetett eljárással állítjuk elő a 2. vagy 8. példa szerint kapott penteninol-származékokból kiindulva a 6. táblázatban felsorolt (XXIII) általános képletű vegyületeket.

6. táblázat

(XXIII) általános képletű vegyületek

R^2	R^3	R^4	R^7	Op. °C
H	H	CN	CF_3	olaj
H	CN	H	CF_3	88-89
H	Cl	F	CF_3	olaj
H	Cl	CN	CF_3	104-105
H	CF_3	H	CF_3	61-63
H	F	CN	CF_3	75,5-76,5
H	CN	Cl	CF_3	olaj
H	CF_3	F	CF_3	olaj
H	CF_3	Cl	CF_3	olaj
H	CF_3	NO_2	CF_3	94-95
H	CF_3	CN	CF_3	96
H	CF_3	CN	CF_3	olaj
H	Cl	Cl	CH_2Cl	olaj

7. példa

0,4 g, a 3. példa szerint előállított 4-(3,4-diklór-fenil)-1-(pirid-2-il-tio)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-ol 14 ml etanollal készített oldatához keverés közben 1,9 g kálium-peroxi-monoszulfát 14 ml vízzel készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml vízzel higítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3 : 7 térfogatarányú etil-acetát - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. Gumiszerű anyagként 4-(3,4-diklór-fenil)-1-(pirid-2-il-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-en-2-olt kapunk. Hozam: 0,30 g (69%)

A 7. példában közölt eljárással állítjuk elő a 7. táblázatban felsorolt (XXIV) általános képletű vegyületeket a megfelelő tio-vegyületekből.

7. táblázat

(XXIV) általános képletű vegyületek

R^3	R^4	R^{10}	Op. °C
Cl	Cl	etil-	88
Cl	Cl	n-propil-	102
Cl	Cl	allil-	87
Cl	Cl	4-fluor-fenil-	165
H	CN	4-fluor-fenil-	olaj
Cl	Cl	4-klór-fenil-	133
Cl	Cl	4-nitro-fenil-	201
H	CN	2-piridil-	olaj
Cl	Cl	2-tiazolil-	81
Cl	F	2-tiazolil-	olaj
Cl	Cl	3-(metil-szulfonil)-fenil-	88
Cl	CN	3-(metil-szulfonil)-fenil-	95
Cl	CN	4-(metil-szulfonil)-fenil-	172
Cl	Cl	4-(trifluor-metil)-kinol-4-il-	187
Cl	Cl	2-klór-6-metoxi-akridin-9-il-	262
Cl	Cl	pirid-4-il-*	161
Cl	F	pirid-4-il-*	148

* Az oxidáció a szulfinil-vegyület képződésénél leáll; ezek a vegyületek a $-CH_2SO_2R^{10}$ csoport helyett $-CH_2SOR^{10}$ csoportot tartalmaznak.

8. példa

2,0 g metil-trifenil-foszfónium-bromid 20 ml tetrahidro-furánnal készített szuszpenziójába keverés közben, argon atmoszférában, -78 °C-on 8,6 ml 1,3 mólos ciklohexános szek-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át -78 °C-on, majd 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet -78 °C-ra visszahűtjük, az elegybe 0,5 ml trifluor-acetont csepegtetünk, 15 percig keverjük, ezután az elegybe 3,8 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet további 15 percig -78 °C-on keverjük, majd az elegybe, 0,95 g 3-klór-4-ciano-benzaldehid 12 ml tetrahidro-furánnal készített oldatát csepegtetjük. A kapott elegyet 10 percig -78 °C-on, 2 órán át 0 °C-on, végül 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 20 ml telített vizes nátrium-klorid-oldatot adunk, a fázisokat elválasztjuk egymástól, és a vizes fázist kétszer 25 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, szárítjuk, az oldószert lepároljuk, és az olajos maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 3 : 1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - etil-acetát elegyet használunk. 88-92 °C-on olvadó 4-(3-klór-4-ciano-fenil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-2-olt kapunk. Hozam: 0,40 g (26%)

A 8. példában közöltek szerint állítjuk elő a 8. táblázatban felsorolt (XXV) általános képletű vegyületeket a megfelelő aldehidekből és R^7COR^8 általános képletű ketonokból kiindulva.

8. táblázat

(XXV) általános képletű vegyületek

R^3	R^4	R^7	R^8	Op. °C	Megjegyzések
Cl	NO_2	CF_3	CH_3	olaj	
CF_3	NO_2	CF_3	CH_3	67-69	
CF_3	Cl	CF_3	CH_3	olaj	
CF_3	CN	CF_3	CH_3	112-115	
CH_3S	CN	CF_3	CH_3	113-115	
CH_3SO	CN	CF_3	CH_3	115-120	1
CH_3SO_2	CN	CF_3	CH_3	107-108	2
CH_3O	CN	CF_3	CH_3	104-106	
Cl	Cl	CF_3	C_2H_5	olaj	
CF_3	Cl	CF_3	C_2H_5	olaj	
CN	H	CF_3	C_2H_5	83-85	
H	CN	CF_3	C_2H_5	olaj	
CH_3	CN	CF_3	C_2H_5	87-88	
F	CN	CF_3	C_2H_5	olaj	
Cl	CN	CF_3	C_2H_5	106	
Br	CN	CF_3	C_2H_5	olaj	
CF_3	CN	CF_3	C_2H_5	120-121	
CF_3	CN	CF_3	n-propil-	139-140	
CF_3	CN	CF_3	izopropil-	99-101	
CF_3	CN	CF_3	n-butil-	100-102	
CF_3	CN	CF_3	n-hexil-	84	
CF_3	CN	CF_3	ciklopropil-	119-120	
CF_3	CN	CF_3	$CH_2CH_2C_6H_5$	116-118	
CF_3	CN	CF_3	etinil-	121-123	4
Cl	CN	CF_3	etinil-	116-117	4
CH_3O	CN	CF_3	etinil-	100-101	4
Cl	NO_2	CF_3	etinil-	olaj	4
F	CN	CF_3	etinil-	92-94	4
CF_3	CN	C_2F_5	CH_3	106-107	
CF_3	CN	CH_3	C_2H_5	olaj	
Cl	F	CF_3	izopropil-	olaj	

Megjegyzések a 8. táblázathoz:

1. megjegyzés: A megfelelő, R^3 helyén CH_3S csoportot tartalmazó vegyület oxidálásával előállított termék. Oxidálószerként nátrium-meta-perjodátot használunk, a reakciót a 100 172 sz. európai szabadalmi leírás 5. példájában leírt módon végezzük.

2. megjegyzés: A megfelelő, R^3 helyén CH_3S csoportot tartalmazó vegyület oxidálásával előállított termék. Oxidálószerként m-klór-perbenzoesavat használunk, a reakciót a 100 172 sz. európai szabadalmi leírás 6. példájában közöltek szerint végezzük.

3. megjegyzés: A heterociklusos csoport a 3-R^3-4-R^4-fenil-csoport helyén áll.

4. megjegyzés: Kiindulási anyagként trifluor-metil-2-(trimetil-szilil)-etinil-ketont használunk; a trimetil-szilil-védőcsoportot a 2. példa 5. megjegyzésében közöltek szerint hasítjuk le.

A kiindulási keton-vegyületeket a J. Chem. Soc. 835 (1956) közleményben leírt eljárással állítjuk elő. A ciklopentil-(trifluor-metil)-keton forráspontja 118-120 °C.

9. példa

A 3. példában közöltek szerint járunk el, azonban piridin-2-tiol és nátrium-hidrid helyett dimetil-szulfont és n-butil-lítiumot, illetve acetonitrilt és lítium-di-izopropil-amidot használunk fel. 71 °C-on olvadó 5-(3,4-diklór-fenil)-1-(metil-szulfonil)-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-en-3-olt, illetve 68 °C-on olvadó 5-(3,4-diklór-fenil)-1-ciano-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-en-3-olt kapunk.

10. példa

A 3. példában közöltek szerint járunk el, azonban piridin-2-tiol helyett acetamidból indulunk ki. A terméket szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3 : 2 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - etil-acetát elegyet használunk. 94 °C-on olvadó N-[4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-enil]-acetamidot kapunk.

11. példa

A 3. példában közöltek szerint járunk el, azonban piridin-2-tiol és nátrium-hidrid elegye helyett tömény vizes ammónia-oldatot használunk. 96 °C-on olvadó 1-amino-4-(3,4-diklór-fenil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-en-2-olt kapunk.

12. példa

0,2 g, a 11. példa szerint előállított 1-amino-4-(3,4-diklór-fenil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-en-2-ol 2 ml metilén-kloriddal készített oldatához keverés közben, egymást követően 0,053 g piridint és 0,05 ml metán-szulfonil-kloridot adunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 2 : 3 térfogatarányú etil-acetát - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. 151 °C-on olvadó N-[4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-enil]-metán szulfonamidot kapunk.

Ha a fenti eljárásban metán-szulfonil-klorid helyett klórhangyasav-metil-észtert használunk, termékként 132 °C-on olvadó N-[4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-3-enil]-karbaminsav-metil-észtert kapunk.

13. példa

0,3 g, a 2. példa szerint előállított 4-(3,4-diklór-fenil)-1-(metil-szulfonil)-1-(metil-tio)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-en-2-ol, 1,12 g ortohangyasav-trietil-észter, 5 ml etanol és 0,01 ml tömény kénsav elegyét 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és 20 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 5 ml tetrahidro-furánban oldjuk, az oldathoz 1 ml 60%-os vizes kénsavoldatot adunk, az oldatot légmentesítjük, és 1 órán át argon atmoszférában visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez 15 ml vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 3 : 2 térfogatarányú metilén-klorid - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. Olajos termékként 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-1-ált kapunk.

Megismételjük a fenti eljárást azzal a különbséggel, hogy a 2. példa szerinti előállított 6-(3,4-diklór-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metil-tio)-4-(trifluor-metil)-hex-transz-5-en-4-olból indulunk ki. Olajos termékként 6-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-4-(trifluor-metil)-hex-transz-5-én-3-ált kapunk.

14. példa

0,3 g nátrium-bórhidrid 5 ml etanollal készített oldatához keverés közben 0,8 g, az 1. példa szerint előállított 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-1-ál 5 ml etanollal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 1 ml 2 n vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, és 20 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 40 : 1 térfogatarányú metilén-klorid - etil-acetát elegyet használunk. 162 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-fenil)-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-1,2-diolt kapunk. Hozam: 0,72 g (89%)

Megismételjük a fenti eljárást azzal a különbséggel, hogy a 6. példa szerint előállított 5-(3,4-diklór-fenil)-3-hidroxi-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-én-2-onból, illetve a 13. példa szerint előállított 6-(3,4-diklór-fenil)-4-hidroxi-4-(trifluor-metil)-hex-transz-5-én-3-onból indulunk ki. Termékként 5-(3,4-diklór-fenil)-3-(trifluor-metil)-pent-transz-4-én-2,3-diolt (op.: 65 °C), illetve 6-(3,4-diklór-fenil)-4-(trifluor-metil)-hex-transz-5-én-3,4-diolt (olajos anyag) kapunk.

15. példa

1 g, az 1. példa szerint előállított 1,1,1-trifluor-4-(3,4-diklór-fenil)-but-transz-3-én-2-on és 0,79 g trimetil-szilil-cianid elegyéhez keverés közben 0,002 g kálium-cianid/-koronaéter komplexet adunk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 2 ml tetrahidro-furánban oldjuk, az oldatot 50 ml telített, metanolos hidrogén-klorid-oldathoz adjuk, és az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, és a kapott vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 20 : 3 térfogatarányú metilén-klorid -

etil-acetát elegyet használunk. 149 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-amidot kapunk. Hozam: 0,75 g (64%)

16. példa

0,2 g 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-karbonsav 5 ml etil-acetáttal készített oldatához keverés közben, egymást követően 0,2 g ecetsav-anhidridet és 0,15 g piridint adunk. A reakcióelegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 5 ml metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz 0,1 g piridint és 0,15 g tionil-kloridot adunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet mono-metil-amin-gázzal telítjük, 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes elegyet metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 5 ml etanolban oldjuk, az oldatot keverés közben 0,2 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 90 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 20 : 1 térfogatarányú metilén-klorid - etil-acetát elegyet használunk. 165 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-N-metil-amidot kapunk. Hozam: 0,04 g (17%).

Megismételjük a fenti eljárást, azonban mono-metil-amin helyett dimetil-amint használunk. Termékként 168 °C-on olvadó 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-N,N-dimetil-amidot kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-karbonsavat a következőképpen állítjuk elő:

0,3 g, a 15. példa szerinti előállított 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-amid 20 ml etanollal készített oldatához 1 ml tömény kénsavat adunk. Az elegyet 24 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot 10 ml etanolban oldjuk, az oldathoz keverés közben 0,7 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízbe öntjük. A vizes oldatot etil-acetáttal mossuk, 2 n vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Szilárd maradékként 4-(3,4-diklór-fenil)-2-hidroxi-2-(trifluor-metil)-but-transz-3-én-karbonsavat kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel a reakcióban.

17. példa

1,65 g 4-jód-2-(trifluor-metil)-benzonitril, 0,07 g bisz-(trifenil-foszfin)-palládium(II)-klorid, 0,01 g réz(I)-jodid, 1,2 g 1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-3-in-2-ol és 25 ml dietil-amin elegyét 4 órán át szobahőmérsékleten, argon atmoszférában keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot Merck 9385 típusú szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 1 : 1 térfogatarányú etil-acetát - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. A terméket 4 : 1 térfogatarányú petroléter (fp.: 60-80 °C) - etil-acetát elegyből kristályosítjuk. 134-136 °C-on olvadó 4-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-3-in-2-olt kapunk. Hozam: 0,25 g (40%).

A kiindulási anyagként felhasznált 1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-3-in-2-olt a következőképpen állítjuk elő:

1,6 g dimetil-szulfon 50 ml tetrahidro-furánnal készített, -20 °C-os oldatába argon atmoszférában 10,6 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk, és az elegyet 1 órán át -20 °C-on keverjük. A reakcióelegyet -78 °C-ra hűtjük, az elegybe 3,0 g 1,1,1-trifluor-4-(trimetil-szilil)-but-3-in-2-on 10 ml tetrahidro-furánnal készített oldatát csepegtetjük, és az elegyet 90 percig -78 °C-on keverjük. Az elegyhez 0,5 ml vizet adunk, szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot Merck 9385 típusú szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 1 : 1 térfogatarányú etil-acetát - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. 61-64 °C-on olvadó 1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-4-(trimetil-szilil)-but-3-in-2-olt kapunk.

1,5 g, a fentiek szerint kapott termék 10 ml metanollal készített oldatához keverés közben 0,5 g kálium-hidroxid 0,5 ml vízzel készített oldatát adjuk. Az elegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot Merck 9385 típusú szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 1 : 1 térfogatarányú etil-acetát - petroléter (fp.: 60-80 °C) elegyet használunk. A terméket toluolból kristályosítjuk. 89-91 °C-on olvadó 1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-3-in-2-olt kapunk.

18. példa

0,5 g, a 17. példa szerint előállított 4-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-3-in-2-ol és 0,015 g kálium-hidroxid 20 ml metanollal készített oldatához 0,025 g 5%-os palládium/csontszén katalizátort adunk, és az elegyet a hidrogénfelvétel megszűnéséig szobahőmérsékleten, hidrogén atmoszférában rázzuk. Az elegyet szűrjük, a szűrletből lepároljuk az oldószert, és a maradékot toluolból kristályosítjuk. 124-125 °C-on olvadó 4-[4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil]-1-(metil-szulfonil)-2-(trifluor-metil)-but-cisz-3-én-2-olt kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (III) általános képletű alkén- és alkin-származékok előállítására - a képletben

X -$CR^5=CR^6$- vagy -C≡C- csoportot jelent,

az A gyűrű fenilcsoportot jelent,

R^1 hidrogénatomot jelent,

R^2, R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogénatomot, halogénatomot, nitrocsoportot, cianocsoportot, trifluor-metil-csoportot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkil- vagy alkoxicsoportot jelent, azzal a feltétellel, hogy legalább egyikük hidrogénatomtól eltérő,

R^5 és R^6 hidrogénatomot jelent,

R^7 legfőljebb 4 szénatomos alkil- vagy halogénezett alkilcsoportot jelent, és

R^8 karbamoilcsoportot, legfőljebb 6 szénatomos alkilcsoportot, legfőljebb 5 szénatomos cikloalkil- vagy alkenilcsoportot, legfőljebb 4 szénatomos alkinil-, halogénezett alkil-, halogénezett alkenil-, halogénezett alkinil- vagy alkanoilcsoportot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazó alkil-karbamoil- vagy dialkil-karbamoil-csoportot jelent, vagy

R^8 legfőljebb 4 szénatomos alkilcsoportot jelent, amelyhez szubsztituensként cianocsoport, karbamoilcsoport, aminocsoport, hidroxilcsoport, legfőljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, alkenil-szulfonil-, alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy alkil-szulfonamido-csoport, di-(1-4 szénatomos alkil)-szulfamoil-csoport, fenil-, fenil-tio-, fenil-szulfinil-, fenil-szulfonil-, legfőljebb 10 szénatomos alkil-fenil-, alkil-fenil-tio-, alkil-fenil-szulfinil- vagy alkil-fenil-szulfonil-csoport vagy heterociklusos-tio-, heterociklusos-szulfinil- vagy heterociklusos-szulfonil-csoport kapcsolódik, és a heterociklusos csoport szubsztituálatlan vagy egy vagy több halogén-, hidroxil-, merkapto-, amino-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- vagy halogénezett 1-4 szénatomos alkil-szubsztituenst hordozó piridil-, kinolil-, pirimidinil-, purinil-, pirazolo-pirimidinil-, tiazolil-, imidazolil-, triazolil-, akridinil-, triazinil- vagy benzimidazolo-kinazolinil-csoportot jelent, vagy

R^8 (IV) általános képletű csoportot jelent, amelyben a B-vel jelölt gyűrű fenil-, ditianil-, piridil- vagy tiazolil-csoportot jelent és R^2, R^3 és R^4 jelentése a fenti

azzal a feltétellel, hogy ha R^7 metilcsoportot jelent, R^8 csak metilcsoporttól eltérő szubsztituens lehet -,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (V) általános képletű vegyületet egy R^8-M általános képletű szerves fémvegyülettel reagáltatunk - a képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése a tárgyi kör szerinti és M fématomot vagy -csoportot jelent -; vagy

b) R^8 helyén $-CH_2R^9$ általános képletű csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 és A jelentése a tárgyi körben megadott - egy (X) általános képletű epoxidot egy R^9-H általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése a tárgyi körben megadott, R^9 pedig egy metiléncsoporttal együtt R^8 csoportot képező szubsztituenst jelent a tárgyi körben adott meghatározásnak megfelelően -; vagy

c) egy (XI) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott - dehidratálunk; vagy

d) egy (VI) általános képletű vegyületet egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletekben A, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott -; vagy

e) X helyén -C≡C- csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítása esetén - ahol R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8

és A jelentése a tárgyi körben megadott - egy (XVI) általános képletű vegyületet - a képletben A, R^1, R^2, R^3 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott, Z pedig kilépő csoportot jelent - egy (XVII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk - a képletben R^1, R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott -;

majd kívánt esetben

- az X helyén -C=C- csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket redukcióval a megfelelő, X helyén -CH=CH- csoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületekké alakítjuk,

- az R^8 helyén álló aminocsoportot acilezéssel alkanoil-amino-, alkoxi-karbonil-amino- vagy alkil-szulfonamido-csoporttá alakítjuk, vagy

- az R^8 helyén álló alkanoilcsoportot vagy alkanoil-alkil-csoportot redukcióval hidroxi-alkil-csoporttá alakítjuk, vagy

- R^2, R^3 és/vagy R^4 helyén alkil-szulfinil- vagy alkil-szulfonil-csoportot tartalmazó, vagy az R^8 csoportban alkenil-szulfonil-, aril-szulfonil-, heterociklusos-szulfinil- vagy heterociklusos-szulfonil-szubsztituenst tartalmazó (III) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő alkil-tio-, alkenil-tio-, aril-tio- vagy heterociklusos-tio-származékokat oxidáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

X	transz-CR^5=CR^6- csoportot jelent,
az A gyűrű	fenilcsoportot jelent,
R^2, R^3 és R^4	közül egy vagy kettő azonos vagy különböző és fluoratomot, klóratomot, cianocsoportot, trifluor-metil-csoportot vagy nitrocsoportot, a fennmaradóak pedig hidrogénatomot jelentenek,
R^1, R^5 és R^6	hidrogénatomot jelent,
R^7	trifluor-metil-, pentafluor-etil-, heptafluor-propil-, klór-metil- vagy diklór-metil-csoportot jelent, és
R^8	jelentése metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, ciklopropil-, trifluor-metil-, klór-metil-, diklór-metil-, etinil-, klór-etinil- vagy acetilcsoport, vagy ciano-, hidroxil-, karbamoil-, acetil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy 2-4 szénatomos alkenil-szulfonil-csoporttal szubsztituált metiléncsoport, vagy a benzolgyűrűn adott esetben fluor-, klór-, nitro-, acetamido-, metil-tio- vagy metil-szulfonil-szubsztituenst hordozó fenil-tio- vagy fenil-szulfonil-csoport, vagy -CH_2SR^9 általános képletű csoport, amelyben R^9 adott esetben hidroxil-, merkapto-, amino-, klór-, trifluor-metil- vagy metilcsoporttal szubsztituált piridil-, kinolil-, pirimidinil-, purinil-, pirazolo-pirimidinil-, tiazolil-, imidazolil- vagy triazolil-csoportot jelent,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben

X	transz-CH=CH- csoportot jelent,
az A gyűrű	a hozzá kapcsolódó R^2, R^3 és R^4 szubsztituenssel együtt 3,4-diklór-fenil-, 3-klór-4-ciano-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil-, 4-klór-3-(trifluor-metil)-fenil-, 4-ciano-fenil-, 4-ciano-3-fluor-fenil-, 4-ciano-3-(trifluor-metil)-fenil- vagy 4-fluor-3-(trifluor-metil)-fenil-csoportot jelent,
R^1	hidrogénatomot jelent,
R^7	trifluor-metil-csoportot jelent, és
R^8	etil-, etinil-, ciano-metil-, 1-ciano-etil-, acetil-, metil-szulfonil-metil-, p-(metil-szulfonil)-fenil-szulfonil-metil- vagy pirid-2-il-szulfonil-metil-csoportot vagy -CH_2SR^9 általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi képletben R^9 m-(metil-tio)-fenil-, pirid-4-il-, pirimidin-2-il-, purin-6-il-, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-, imidazol-2-il-, 1-metil-imidazol-2-il-, 7-klór-kinolin-4-il- vagy 7-(trifluor-metil)-kinolin-4-il-csoportot képvisel,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Eljárás humán- vagy állatgyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (III) általános képletű vegyületet - a képletben A, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 és R^8 jelentése az 1. igénypontban megadott -, mint hatóanyagot inert gyó-

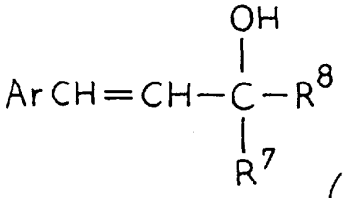
gyászatilag alkalmas hígító-, hordozó- és/-vagy segédanyagokkal és kívánt esetben a (III) általános képletű vegyülettel szinergetikus kölcsönhatásba nem lépő további gyógyászatilag hatásos anyaggal - előnyösen valamely anti-ösztrogén, aromatáz-inhibitor, progesztin, gonadotropin-szekréciót gátló, LH-RH analóg, citotoxikus, antibiotikus és/-vagy gyulladásgátló hatóanyaggal - összekeverünk és galenikus formára hozunk.

4 oldal rajz

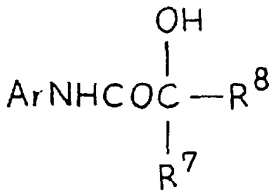
A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.927.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

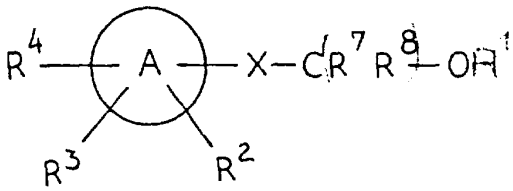
195755
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 33/00
C 07 C 43/164
C 07 C 43/166
C 07 C 43/162
C 07 D 215/00
C 07 D 213/02
C 07 D 333/02
C 07 D 401/00
C 07 D 409/00



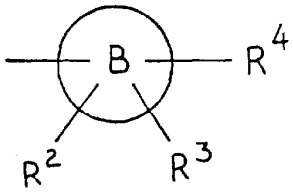
(I)



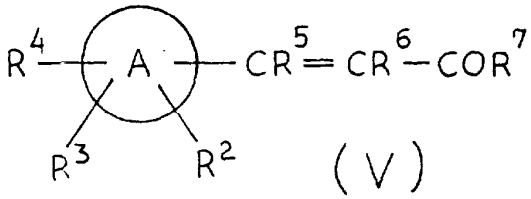
(II)



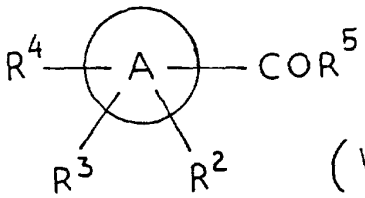
(III)



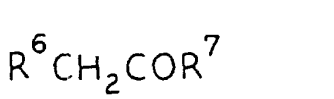
(IV)



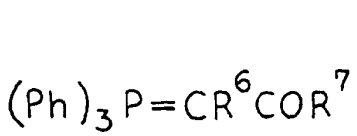
(V)



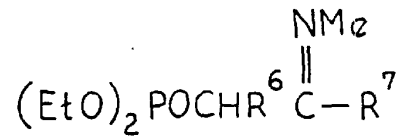
(VI)



(VII)

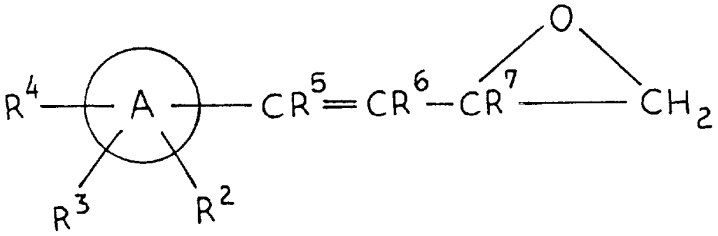


(VIII)

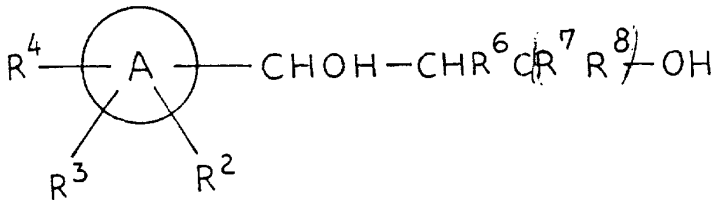


(IX)

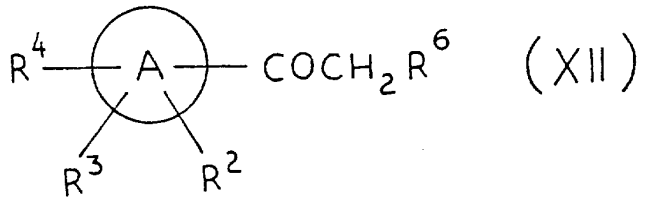
195755
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 33/00
C 07 C 43/164
C 07 C 43/166
C 07 C 43/162
C 07 D 215/00
C 07 D 213/02
C 07 D 333/02
C 07 D 401/00
C 07 D 409/00



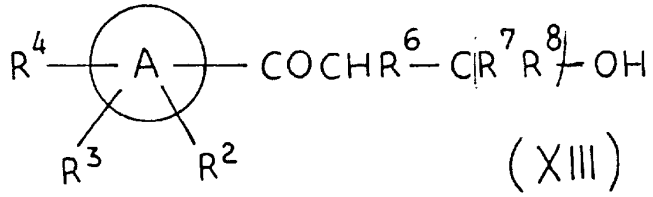
(X)



(XI)



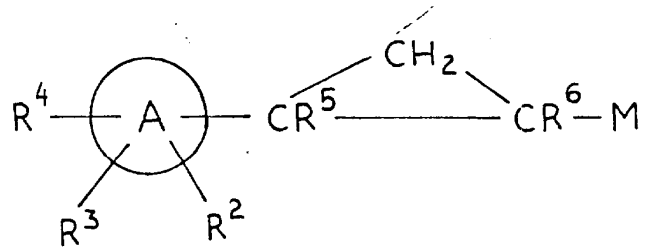
(XII)



(XIII)

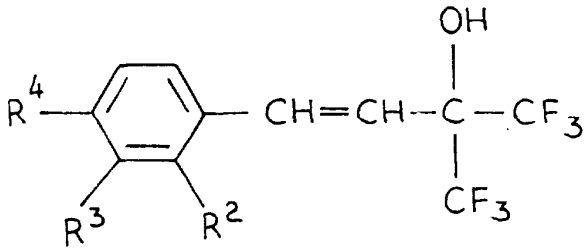
R^7COR^8

(XIV)

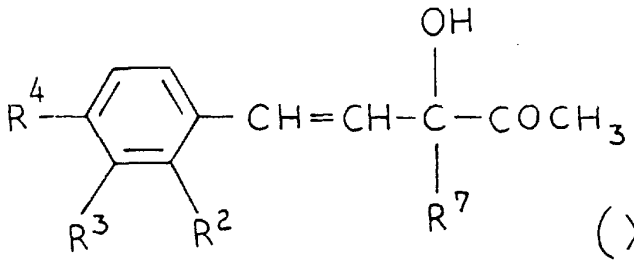


(XV)

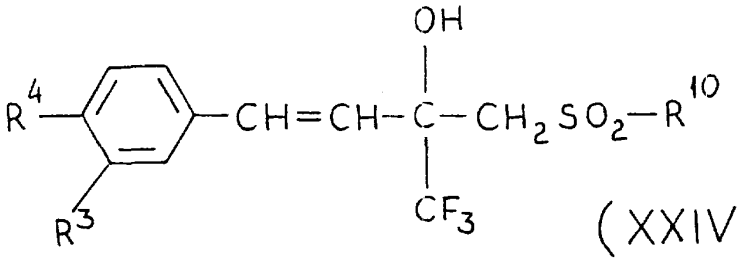
195755
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 33/00
C 07 C 43/164
C 07 C 43/166
C 07 C 43/162
C 07 D 215/00
C 07 D 213/02
C 07 D 333/02
C 07 D 401/00
C 07 D 409/00



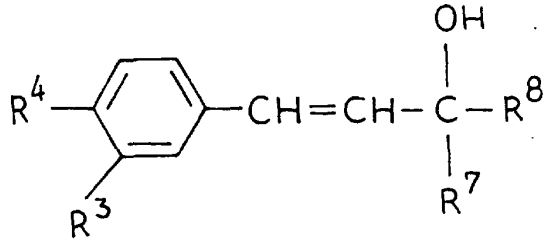
(XXII)



(XXIII)

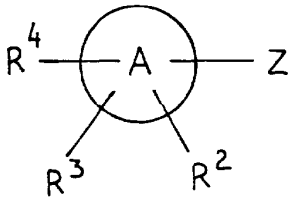


(XXIV)

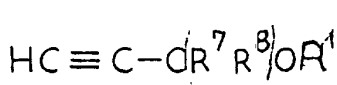


(XXV)

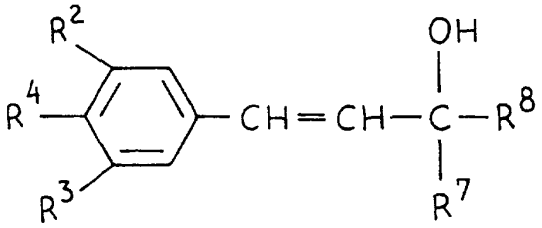
195755
Nemzetközi osztályozás:
C 07 C 33/00
C 07 C 43/164
C 07 C 43/166
C 07 C 43/162
C 07 D 215/00
C 07 D 213/02
C 07 D 333/02
C 07 D 401/00
C 07 D 409/00



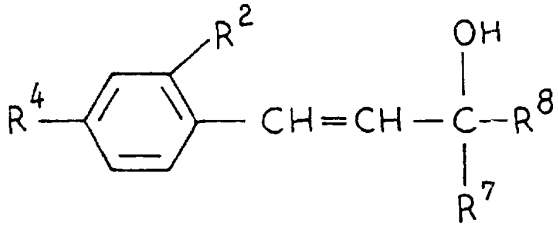
(XVI)



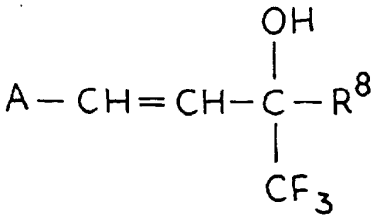
(XVII)



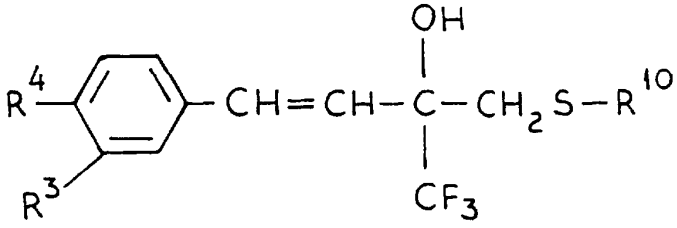
(XVIII)



(XIX)



(XX)



(XXI)