

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241045
(11) (88)

(22) Přihlášeno 14 08 80
(21) (PV 302-84)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 08 79
(GO-1455) Maďarská lidová republika

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

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(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)

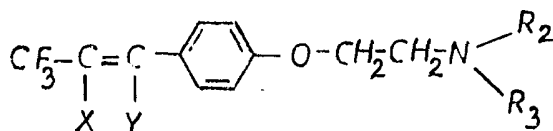
(73)
Majitel patentu EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1,1,2-trifenypropenu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1,1,2-trifenypropenu obecného vzorce I



(1)

ve kterém X, Y, R₂ a R₃ mají význam uvedený v popisu. Deriváty obecného vzorce I se vyrábějí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II působí derivátem alkoholu obecného vzorce III a methoxymethoxyskupina nebo benzyloxyskupina se popřípadě podrobí etherovému štěpení a/nebo chráněná C_{2,4}-hydroxyalkylová skupina se popřípadě převede ve volnou C₂-hydroxyalkylovou skupinu, a získaná stereoisomerní směs se popřípadě rozdělí na jednotlivé stereoisomery a bazická sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou anebo se uvolní ze soli.

Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mají endokrinní účinek, přičemž brzdí výborně růst prsních tumorů vyvolaných aplikací 7,12-dimethylbenz(a)antracenu.

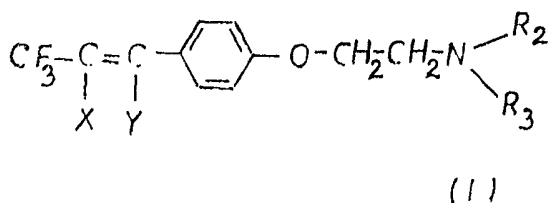
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1,1,2-trifenypropenu.

Je známo, že některé deriváty trifenyalkenů mají estrogenní vlastnosti, [například 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 v první řadě jako antiestrogenní prostředky [D. J. Collins a spol.: J. Med. Chem. **14** 952 (1971)]. Dva nejdůležitější zástupci této skupiny sloučenin jsou clomifen [1-(4-(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) a G. R. Bedford a spol.: Nature **212**, 733 (1966). Ačkoliv obě uvedené sloučeniny mají antiestrogenní vlastnosti (antagonizující a slabě agonizující estrogen), používá se první sloučeniny k vyvolání ovulace [M. Murray a spol.: J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. **78**, 1108 (1971)] a v oligospermii [J. F. Potts: J. Am. Med. Ass. **231**, 907 (1975)]. Naproti tomu používá se tamoxifenu především k léčení prsních tumorů [M. P. Cole a spol.: Brit. J. Cancer **1971**, 270]. Při dlouhodobém používání obou sloučenin byly pozorovány nežádoucí vedlejší účinky, a to vedoucí k poruše zraku [H. J. Silverman: Am. J. Optom. **49**, 335 (1972); L. M. Roch a spol.: Arch. Ophthalm. **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 vyvolávající trombózu [K. Nevasaari a spol.: Lancet **946** (1978)].

Úkolem vynálezu je získat nové sloučeniny, které by co do účinku byly výhodnější než dosud známé deriváty, měly specifitější účinek a co nejmenší vedlejší účinky.

Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mají endokrinní účinek různého druhu a v různé míře, přičemž brzdí výborně růst prsních tumorů vyvolaných aplikací 7,12-dimethylbenz(a)antracenu (DM-BA).

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů 1,1,2-trifenypropenu obecného vzorce I

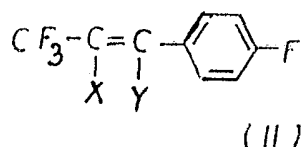


ve kterém

X a Y jsou stejné nebo různé substituenty značící fenylovou skupinu, která je popřípa-

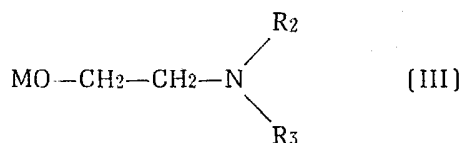
dě substituována v poloze para hydroxyskupinou, methoxymethoxyskupinou, C₁₋₄-alkoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou.

R₂ a R₃ značí nezávisle jeden na druhém atom vodíku, C₁₋₄-alkyl- nebo C₂₋₄-hydroxyalkyl, anebo tvoří dohromady s atomem dusíku morfolinovou skupinu nebo N-(2-hydroxyethyl)piperazinovou skupinu, s podmínkou, že znamenají-li X a Y fenyl, má skupina -CH₂CH.NR₂R₃ v případě (Z)-isomerů jiný význam než dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl nebo morfolinoethyl, a jejich stereoisomerů, jejich směsí a adičních solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

X a Y jsou stejné nebo rozdílné substituenty značící fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována v poloze para methoxymethoxyskupinou, C₁₋₄-alkoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou působí derivátem alkoholu obecného vzorce III



v němž

M znamená atom alkalického kovu a

R₂ a R₃ mají shora uvedený význam nebo znamenají chráněnou C₂₋₄-hydroxyalkylovou skupinu, a methoxymethoxyskupina nebo benzyloxyskupina se popřípadě podrobí etherovému štěpení a/nebo chráněná C₂₋₄-hydroxyalkylová skupina se popřípadě převede ve volnou hydroxyalkylovou skupinu, a získaná stereoisomerní směs se popřípadě rozdělí na jednotlivé stereoisomery a bazická sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní ze solí.

Zvášť výhodnými zástupci sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu jsou následující deriváty obecného vzorce I:

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

1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-propen,

1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-/2-hydroxyethylamino/ethoxy)fenyl]propen,

1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis(4-hydroxyfenyl)-propen,

1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis(4-hydroxyfenyl)-propen

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

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

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravovat ve formě různých stereoisomerů, tj. ve formě (Z)-isomerů nebo (E)-isomerů threo-isomerů a erythro-isomerů, a jejich směsí. Způsobem podle vynálezu zahrnuje přípravu všech stereoisomerů a jejich směsí.

Při postupu podle vynálezu se na sloučeninu obecného vzorce II působí derivátem alkoholu obecného vzorce III v bipolárním, aprotickém rozpouštědle (například dimethylacetamidu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné) nebo s výhodou v nadbytku alkoholu $R_2R_3N-CH_2-CH_2-OH$ při teplotě 100 až 160 °C.

Získaný methoxymethoxyderivát nebo benzyloxyderivát se podrobí o sobě známým způsobem etherovému štěpení působením kyseliny nebo redukčního činidla, popřípadě chráněná hydroxyalkylová skupina se převede o sobě známým způsobem na volnou hydroxylovou skupinu.

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

Zásadité sloučeniny obecného vzorce I lze o sobě známým způsobem převádět v adiční soli s kyselinami reakcí s příslušnými kyselinami v inertním rozpouštědle. Je účelné připravovat farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami těchto sloučenin bazické povahy. Báze lze uvolňovat z jejich adičních solí s kyselinami působením silné zásady.

Výchozí látky obecného vzorce II, s výjimkou (Z)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)propenu, viz US patent č. 3 712 929, jsou novými sloučeninami jejichž výroba je popsána v příkladech.

Endokrinologický účinek a účinek brzdící vznik tumoru nových sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu byly prokázány následujícími testy. Byly testovány sloučeniny:

3 = (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-{2-(bis-/2-hydroxyethyl/amino)-ethoxy}fenyl]propen,

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,

6 = [4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)propen,

7 = 1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-/2-hydroxyethylamino/ethoxy)fenyl]propen,

8 = 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-hydroxyfenyl)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-trifluorpropen,

14 = 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-hydroxyfenyl)-propenhydrochlorid,

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

16 = (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-nitroguanidino/ethoxy)fenyl]propen.

Antiestrogenní účinek byl stanoven metodou podle autorů M. J. K. Harper a spol. [J. Reprod. Fert. 13, 101 (1967)]. Nedospělé, 24 dní staré krysy samice byly premedikovány denními dávkami 5 µg estradiolu subkutánně po dobu 3 dní. Testované sloučeniny byly podávány rovněž jednou denně per os po dobu 3 dnů. Čtvrtého dne byla zvířata usmrcena a byla stanovena hmotnost jejich děloh po vyčištění.

V následující tabulce I je uváděn antiestrogenní účinek (tj. inhibice uterotropního účinku estradiolu) některých sloučenin obecného vzorce I. Údaje charakterizující estrogenní (uterotropní) účinky některých sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu jsou pak shrnuty v následující tabulce II.

Tabulka I

Stanovení antiestrogenního účinku ná nedospělých kryších samicích

Testovaná sloučenina	Dávka, mg/kg/den				
	0,1	0,3	1,0	3,0	10,0
Clomifen	-37,1	-55,2±2,5	-67,7	-70,9±4,52	-73,3
Tamoxifen	-45,6±6,85	-53	-60,9±4,04	-67	-68,6±4,83
3	-14	-65,2±3,93	-71,9±1,81	-71,8±5,0	-73
4	-52,8±4,2	-52,2±6,12	-60,8±2,13	-68,2±3,32	-72,2±5,5
5	-37,0±5,3	-35,7±3,85	-48,4±8,61	-51,6±3,49	-63,0±3,68
6	-26,5±2,98	-49,2±2,1	-68,5±5,14	-60,4±2,5	-61,0±3,9
7	-26	-29	-54	-61	-51,0±8,1
8	-31	-32	-43	-50	-61

Poznámka: antiestrogenní účinek (tj. účinek na zmenšení hmotnosti utera) testovaných sloučenin je udáván v procentech. Každá skupina se skládala z 5 až 10 zvířat.

Tabulka II

Stanovení uterotropního (estrogenního) účinku na nedospělých kryších samicích

Testovaná sloučenina	Dávka, mg/kg/den p. o.						
	0	0,01	0,03	0,1	0,3	1,0	3,0
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	192,2±4,3
Tamoxifen	41,5±1,36	75,03±3,76	79,0±2,67	102,3±4,35	96,2±4,04	108,3±6,97	113,0±3,88
Clomifen	41,5±1,36	66	79	107,3±6,48	102	103,4±6,38	94,4±2,35
3	41,5	76,6±4,4	86,6±6,6	89,8±10,6	91,0±2,16	104	114
4	59,3±5,2	72,0±2,7	73,7±4,5	89,6±5,0	96,0±5,8	97,2±4,43	100,8±0,7
7	59,3±5,2	83,9±4,7	79,5±5,4	78,0±3,4	92,2±1,6	101,0±1,9	99,4±4,07
8	59,3±5,2			59,0±1,7	74,0±4,3	95,8±3,67	102,8±3,2
14	38,0±2,9					77,0±6,1	79,0±2,3
							78,0±1,2

Poznámka: každá skupina se skládala z 5 až 10 zvířat. Hmotnost utera: mg/100 kg tělesné hmotnosti.

Uvedené sloučeniny mají obecně slabé estrogení vlastnosti anebo jejich účinek je v určitém rozsahu dávek (0,1 až 1,0 mg/kg) poněkud menší než odpovídající účinek tamoxifenu. Křivka znázorňující závislost účinku na dávce je vzhledem k dříve známým sloučeninám různá, je totiž poněkud strmější. V použitém rozsahu dávek (0,01 až 0,3 miligramu/kilogram per os) je estrogení účinek dokonce menší než slabý agonistický účinek antiestrogenních prostředků, přičemž maximálně dosažitelné zvýšení hmotnosti děloh přesahuje maximální účinek dosažitelný za použití antiestrogenních prostředků. Při posledních sloučeninách je při použitých vyšších dávkách antiestrogení účinek již dominantní a potlačuje slabé agonistické účinky.

Účinek stimulující oddělení luteinizačního hormonu se stanoví následovně:

Nedospělým krysím samicím se ve stáří 24 až 25 dní podají subkutánně testované sloučeniny. Dvě hodiny po druhém podání se zvířata usmrtí a hladina luteinizačního hormonu (LH) se změří v plazmě za pomoci radioimunitní 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 zvyšující hladinu LH v plazmě u nedospělých kryších samic

Testovaná sloučenina	Změna hladiny LH v % ve srovnání s kontrolou
Tamoxifen	117
3	134
4	106
7	39
9	53

Poznámka: každé skupina se skládala ze 4 až 5 zvířat.

Dávka: 2 × 1 mg/kg s. c.

Účinek sloučenin vyráběných způsobem

podle vynálezu na nádory závislé na hormonech se stanoví metodou podle P. Griswolda a spol. [Cancer Research 26, 2169 (1966)] na nádoru prsu vyvolaném 7,12-dimethylbenz(a)anthracenem (DMBA). S podáváním sloučenin se začíná při hmotnosti nádoru 500 mg a po dobu jednoho měsíce se třikrát týdně podává orálně dávka 20 mg/kg. Velikost vzniklých nádorů se měří metodou shora uvedených autorů a metodou podle V. C. Jordana a spol. [Europ. J. Cancer. 12, 419 (1976)] za pomoci posuvného dotykového měřítka. Objem nádoru se stanoví metodou podle Griswolda. V měření nádorů a pozorování zvířat se pokračuje po dobu 2 měsíců po zkončení doby podávání.

K hodnocení účinku se zavádí relativní index účinnosti: tato hodnota se stanoví z počtu konečně, popřípadě přechodně uzdravených zvířat, u nich se projevují trvalé nebo krátké remise. Vyhodnocení se provádí na základě následující stupnice:

Konečné vyléčení	10 bodů
Přechodné vyléčení	8 bodů
Trvalá remise	6 bodů
Krátká remise nebo nezměněný stav	4 body

Změna průměrného počtu nádorů nastávající při podávání sloučenin se vyhodnocuje následovně:

Počáteční počet nádorů nebyl u žádného zvířete vyšší	8 bodů
Průměrný počet nádorů se zdvojnásobil	6 bodů
Bylo pozorováno větší zvýšení průměrného počtu nádorů	0 bodů

Součet bodů stanovených dvojmo se vyjádří pro každé zvíře jako procento bodů maximálního účinku způsobujícího konečné vyléčení. Tyto hodnoty se pokládají za relativní účinnost. Výsledky jsou uvedeny v tabulce IV.

Tabulka IV

Účinek na nádor prsů vyvolaný DMBA u krys

Testovaná sloučenina	Vyléčení		Účinek		Bez účinku	Relativní účinek, %
	(1)	(2)	(3)	Remise (4)		
Neléčená kontrola	—	—	—	—	25/25	0
Tamoxifen	2/5	1/5	—	1/5	1/5	70
3	1/5	1/5	—	3/5	—	65
4	—	—	3/4	1/4	—	60
6	2/5	1/5	1/5	—	1/5	78
7	2/5	1/5	1/5	—	1/5	78
10	4/5	—	—	—	1/5	90
11	1/5	—	3/5	—	1/5	72
15	2/5	—	2/5	—	1/5	70
16	—	1/4	3/4	—	—	73

(1) = konečné, (2) = přechodné, (3) = trvalé, (4) = krátká

V dalším jsou popisovány farmaceutické přípravky obsahující jako účinnou látku sloučeniny obecného vzorce I, jejich stereo-isomery, jejich směsi nebo adiční soli s kyselinami bazických sloučenin obecného vzorce I a vhodné inertní, tuhé nebo kapalné farmaceutické nosiče. Těchto farmaceutických přípravků lze používat jak v humánní terapii, tak i při léčení zvířat k ovlivňování endokrinního systému. Mnohé sloučeniny obecného vzorce I silně brzdí růst experimentálně vyvolaných nádorů. Tyto farmaceutické přípravky lze s výhodou vyrábět ve formě vhodné k orálnímu podávání (například tablety, kapsle, práškové směsi, roztoky, suspenze, emulze, elixíry apod.), nebo jako parenterální přípravky (například roztoky, suspenze apod.). Přípravky obsahují obvyklé inertní, tuhé nebo kapalné nosiče (například škrob, laktózu, stearan hořečnatý, kysličník křemičitý, uhličitán hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, vodu atd.). Obsah účinné látky bývá v přípravcích obvykle 0,05 až 98 procent. Přípravky mohou obsahovat také další pomocné látky, jichž se ve farmaceutickém průmyslu používá (například emulgační, dispergační, smáčecí nebo desintegrační činidla, pufry atd.).

Farmaceutické přípravky se vyrábějí metodami obvyklými ve farmaceutickém průmyslu.

Denní dávka nových sloučenin obecného vzorce I závisí na mnoha činitelích, například na stavu pacienta, vážnosti choroby, účinnosti nasazené účinné látky apod. Denní orální dávka činí obvykle asi 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Výše uvedené hodnoty mají pouze informativní povahu a v jednotlivých případech lze používat větší nebo menší dávky.

Vynález je dále objasňován na příkladech konkrétního provedení, aniž by tím byl nějak omežován.

Příklad 1

Příprava 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-methoxyfenyl)propenu

0,39 g (0,017 gatom) sodíku se rozpustí v 3,12 g (35 mmol) 2-dimethylaminoethanolu. K roztoku se přidá 3,15 g (8,5 mmol) 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorethyl)-2-(4-methoxyfenyl)propenu a směs se zahřívá na teplotu 150 až 155 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí, zředí 200 ml etheru, promyje vodou do neutrality, vysuší a odpaří. Odparek se rozpustí ve 30 ml hexanu, roztok se zfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 3,39 g (90 % teorie) 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-methoxyfenyl)propenu jako pryskyřičné látky; produkt je směsí (Z) a (E) isomeru v poměru 3 : 4.

Analýza:

vypočteno pro $C_{26}H_{26}F_3NO_2$:

C 70,73 %, H 5,94 %, F 12,91 %, N 3,17 %, nalezeno:

C 70,65 %, H 6,07 %, F 13,05 %, N 3,26 %.

1-Fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propen, použitý jako výchozí látka, se připraví tímto postupem:

4'-Methoxy-2,2,2-trifluoracetofenon (R. Fuchs: J. Org. Chem. **22**, 993—994, 1957) se nechá reagovat s trifenyl-(4-fluorbenzyl)-fosfoniumchloridem v ethanolu v přítomnosti ethylátu sodného. Získá se 3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propen ve výtěžku 87 % teorie; teplota varu je 138 až 142 °C při 67 Pa.

Analýza:

vypočteno pro $C_{15}H_{12}F_4O$:

C 64,86 %, H 4,08 %, F 25,65 %,

nalezeno:

C 65,03 %, H 4,27 %, F 25,40 %.

Výše uvedená sloučenina se hydrogenuje v přítomnosti paládia na uhlí jako katalyzátoru a získá se 3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propan ve výtěžku 93 % teorie; teplota varu 134 až 136 °C/53 Pa; $n_D^{20} = 1,5070$.

Analýza:

vypočteno pro $C_{16}H_{14}F_4O$:

C 64,43 %, H 4,73 %, F 25,48 %,

nalezeno:

C 64,60 %, H 4,85 %, F 25,35 %.

Výše uvedená sloučenina se bromuje v chloridu uhlíčitým a produkt se překrystaluje z hexanu. Získá se 1-brom-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propan (směs isomerů) ve výtěžku 49 % teorie; t. t. 73 až 94 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{16}H_{13}BrF_4O$:

C 50,95 %, H 3,47 %, Br 21,19 %, F 20,15 %,

nalezeno:

C 50,82 %, H 3,60 %, Br 21,11 %, F 20,30 %.

Výše uvedená sloučenina se uvede v reakci s benzenem v přítomnosti chloridu hlinitého a získaný 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propan se překrystaluje z isopropylalkoholu. Použije se 5 ml isopropylalkoholu na 1 kg tuhé látky. První frakce, což je směs isomerů, táje při 126 až 145 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{22}H_{15}F_4O$:

C 70,48 %, H 4,85 %, F 20,30 %,

nalezeno:

C 70,77 %, H 4,67 %, F 20,45.

Matečný louh se odpaří na jednu pětinu svého původního objemu. Získaná druhá frakce, směs isomerů, táje při 102 až 110 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{22}H_{15}F_4O$:

C 70,58 %, H 4,85 %, F 20,30 %,

nalezeno:

C 70,65 %, H 4,80 %, F 20,51 %.

Uvedené dvě frakce se spojí a nechají reagovat s 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonem za varu po dobu 120 hodin. Produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propan ve výtěžku 62 % teorie; t. t. 113 až 120 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{22}H_{15}F_4O$:

C 70,96 %, H 4,33 %, F 20,41 %,

nalezeno:

C 71,17 %, H 4,48 %, F 20,70 %.

Příklad 2

Příprava 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)-propenu

0,46 g (0,02 gatom) sodíku se rozpustí ve 4,5 g (50 mmol) 2-dimethylaminoethanolu. K roztoku se přidá 3,72 g (10 mmol) 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)propenu, směs se zahřívá na teplotu 150 až 1550 °C po dobu 1 hodiny a pak se postupuje způsobem popsaným v příkladu 1. Získá se 3,95 g (89,6 % teorie) 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxyfenyl)propenu jako pryskyřičné látky; produkt je směsí (Z) a (E) isomerů v poměru 9 : 1.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{23}F_3NO_2$:

C 70,73 %, H 5,94 %, F 12,91 %, N 3,17 %,

nalezeno:

C 70,50 %, H 6,11 %, F 12,73 %, N 2,91 %.

2-Fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)propan, použitý jako výchozí látka, se připraví takto:

2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)propan se nechá reagovat s 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonem za varu po dobu 8 hodin. Reakční směs se zpracuje a produkt se překrystaluje z ethanolu; 2-Fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)propan se získá ve výtěžku 51 % teorie; t. t. 52 až 56 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{22}H_{15}F_4O$:

C 70,96 %, H 4,33 %, F 20,41 %,

nalezeno:

C 71,22 %, H 4,51 %, F 20,54 %.

Příklad 3

Příprava hydrochloridu 1-[4-(2-dimethyl-

aminoethoxy]fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-hydroxyfenyl]propenu

0,76 g (1,62 mmol) 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-(methoxymethoxy)fenyl]propenu se rozpustí v 3 ml 1% methanolického roztoku chlorovodíku. Roztok se zahřívá po dobu 12 hodin, potom se odpaří a produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 0,56 g (74 % teorie) žádané sloučeniny; t. t. 196 až 220 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{25}ClF_3NO_2$:

C 64,72 %, H 5,43 %, Cl 7,64 %, F 12,29 %, N 3,02 %,

nalezeno:

C 64,51 %, H 5,31 %, Cl 7,49 %, F 12,51 %, N 2,85 %.

1-[4-(2-Dimethylaminoethoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-(methoxymethoxy)fenyl]propen, použitý jako výchozí látka, se připraví takto:

směs 18,72 g (50 mmol) 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl]propenu, připraveného způsobem popsaným v příkladu 1, a 56 g hydrochloridu pyridinu se zahřívá na teplotu 200 °C po dobu 3 hodin a potom se zpracuje. Získaný surový 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl]propen se rozpustí v 70 ml benzenu, potom se přidá 6,44 g (80 mmol) chlormethyletheru a 6 g (300 mmol) práškového hydroxidu draselného a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Reakční směs se zředí 100 ml benzenu, promyje do neutrální reakce 20% vodným roztokem chloridu amonného, vysuší se a odpaří. Odparek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 12,54 g (62 % teorie) 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-(methoxymethoxy)fenyl]propenu; t. t. 96,5 až 99 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{27}H_{20}F_3O_2$:

C 68,31 %, H 4,99 %, F 18,79,

nalezeno:

C 68,45 %, H 5,07 %, F 18,73 %.

12,13 g (30 mmol) předešlé sloučeniny se zahřívá k varu se 13,62 g (60 mmol) 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu v benzenu po dobu 120 hodin. Reakční směs se zpracuje a získaný produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 3,38 g (28 % teorie) 1-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxymethoxy)fenyl]propenu; t. t. 85 až 88 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{18}F_4O_2$:

C 68,65 %, H 4,51 %, F 18,89 %, F 18,89 %, F 18,89 %,

nalezeno:

C 68,78 %, H 4,65 %, F 18,81 %.

0,09 g (0,004 gatom) sodíku se rozpustí v 0,89 g (10 mmol) 2-dimethylaminoethanolu. Přidá se 0,80 g (2 mmol) výše uvedené sloučeniny a směs nechá reagovat tak, jak se to provádí v příkladu 1. Získá se 0,76 g (80,6 % teorie) 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-1-fenyl-3,3,3-trifluor-2-(4-methoxymethoxy)fenyl]propenu jako pryskyřičné substance, které lze použít v následujícím stupni bez čištění.

Příklad 4

Příprava 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl]propenu

2,06 g (4,56 mmol) 1-(4-benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluorpropenu se rozpustí ve 45 mililitrech kyseliny octové a hydrogenuje se v přítomnosti 0,5 g 10% paládía na uhlí jako katalyzátoru. Roztok se odpaří a odparek se překrystaluje z etheru. Získá se 0,77 g (39,5 % teorie) žádané sloučeniny; t. t. 149 až 155 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{27}H_{21}F_3NO_2$:

C 70,24 %, H 5,66 %, F 13,33 %, N 3,28 %, N 3,28 %, N 3,28 %,

nalezeno:

C 69,92 %, H 6,12 %, F 13,28 %, N 3,38 %.

1-(4-Benzyloxyfenyl)-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluorpropen, používaný jako výchozí látka, se připraví následujícím postupem:

2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-methoxyfenyl)-propen se nechá reagovat s hydrochloridem pyridinu a vzniklý 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxyfenyl]propen se uvede v reakci s benzylochlorem v ethanolovém roztoku v přítomnosti hydroxidu sodného. Produkt se překrystaluje z ethanolu. Získá se 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl]propen ve výtěžku 64 % teorie; t. t. 104 až 125 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{23}H_{22}F_4O$:

C 74,65 %, H 4,92 %, F 16,87 %, F 16,87 %, F 16,87 %,

nalezeno:

C 74,82 %, 4,68 %, F 16,92 %.

Tato sloučenina se nechá reagovat s 2,3-dichlor 5,6 dikyan-1,4-benzochinonem po dobu 6 hodin. Získaný produkt se překrystaluje z ethanolu. Získá se 1-(4-benzyloxyfenyl)-2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-propen ve výtěžku 24,5 % teorie; t. t. 111 až 114 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{20}F_4O$:

C 74,99 %, H 4,50 %, F 16,94 %.

nalezeno:

C 75,17 %, H 4,81 %, F 16,91 %.

Tato sloučenina se nechá reagovat s roztokem sodíku v 2-dimethylaminoethanolu tak, jak je uvedeno v příkladu 1. Získaný 1-(4-benzyloxyfenyl)-1-4[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-2-fenyl-3,3,3-trifluorpropen může být používán v následujícím stupni bez čištění.

Příklad 5

Příprava 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxyfenyl)propenu

0,46 g (0,02 g atom) sodíku se rozpustí ve 3,56 g (40 mmol) 2-dimethylaminoethanolu, přidá se 4,02 g (10 mmol) 1-(4-fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxyfenyl)propenu a směs se zahřívá na teplotu 170 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí, zředí 200 ml etheru, promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a potom odpaří. Odparek se překrystalizuje ze 45 ml hexanu. Získá se 3,43 g (73 % teorie) žádané sloučeniny; t. t. 77 až 79 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{27}H_{28}F_3NO_3$:

C 68,92 %, H 5,78 %, F 12,11 %, N 2,98 %.

nalezeno:

C 68,97 %, H 5,85 %, F 12,10 %, N 2,99 %.

1-(4-Fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxyfenyl)propen, používaný jako výchozí látka, se připraví takto:

20 g (0,15 mol) bezvodého chloridu hlinitého se přidá k roztoku 56,6 g (0,15 mol) 1-brom-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)propenu, připraveného způsobem popsaným v příkladu 1, v 570 ml anisolu při teplotě 6 °C za míchání. Reakční směs se nechá stát při teplotě místnosti přes noc, potom se na směs nalije 600 g drceného ledu a 100 ml 36 % vodné kyseliny chlorovodíkové a vzniklá směs se extrahuje 500 ml chlo-

roformu. Organický roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří. Suchý odparek se překrystaluje z 240 ml isopropylalkoholu a získá se 34,6 g (57 % teorie) 1-(4-fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxyfenyl)propenu; t. t. 132 až 135 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{20}F_4O_2$:

C 63,31 %, H 4,99 %, F 18,79 %.

nalezeno:

C 63,43 %, H 5,14 %, F 18,63 %.

13,62 g (60 mmol) 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu se přidá k roztoku 12,13 gramu (30 mmol) předešlého produktu v 60 mililitrech bezvodého benzenu a směs se míchá a zahřívá k varu po dobu 16 hodin. Po zpracování směsi se surový produkt překrystalizuje ze 40 ml isopropylalkoholu a získá se 8,75 g (72,5 % teorie) 1-(4-fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxyfenyl)propenu; t. t. 75 až 77 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{18}F_4O_2$:

C 68,65 %, H 4,51 %, F 18,89 %.

nalezeno:

C 69,07 %, H 4,57 %, F 19,03 %.

Příklad 6

Příprava hydrochloridu 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-hydroxyfenyl)propenu

10 ml 9% methanolického roztoku chlorovodíku se přidá k roztoku 4,0 g (7,47 mmol) 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxymethoxyfenyl)propenu ve 40 ml methanolu a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Roztok se odpaří k suchu a odparek se překrystalizuje z ethanolu. Získá se 2,67 g (74,4 % teorie) požadovaného produktu; t. t. 256 až 262 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{25}H_{28}ClF_3NO_3$:

C 62,57 %, H 5,25 %, Cl 7,39 %, F 11,88 %, N 2,91 %.

nalezeno:

C 62,61 %, H 5,52 %, Cl 7,62 %, F 11,69 %, N 2,81 %.

1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxymethoxyfenyl)propen, používaný jako výchozí látka, se připraví takto:

Směs 18,72 g (46 mmol) 1-(4-fluorfenyl)-

-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxyfenyl)-propenu, připraveného postupem popsáným v příkladě 5 a 76 g hydrochloridu pyridinu se zahřívá na teplotu 200 až 210 °C po dobu 3 hodin. Směs se ochladí, zředí 200 ml chloroformu a promyje vodou do neutrální reakce. Roztok se vysuší a odpaří. Získaných 17,7 g 1-(4-fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-hydroxyfenyl)propenu se rozpustí, bez čištění, ve 200 ml benzenu. K roztoku se přidá 11,1 g (138 mmol) chlormethyletheru a 10 g (275 mmol) hydroxidu sodného a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Potom se směs zředí 100 ml benzenu, promyje 20% vodným roztokem chloridu amonného až do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Odparek se překrystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 15,63 g (73 % teorie) 1-(4-fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxymethoxyfenyl)-propenu; t. t. 106 až 107 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{27}H_{21}F_3O_3$:

C 64,65 %, H 5,21 %, F 16,36 %,

nalezeno:

C 64,60 %, H 5,52 %, F 16,47 %.

5,86 g (26 mmol) 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu se přidá k roztoku 6,0 g (12,9 mmol) 1-(4-fluorfenyl)-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxymethoxyfenyl)propenu ve 30 ml bezvodého benzenu. Směs se zahřívá k varu po dobu 28 hodin a potom se zpracuje. Získaný produkt se překrystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 4,42 g (74 % teorie) požadované sloučeniny, t. t. 73 až 74 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{27}H_{22}F_4O_3$:

C 64,93 %, H 4,80 %, F 16,43 %,

nalezeno:

C 64,67 %, H 4,98 %, F 16,49 %.

3,0 g (6,5 mmol) předešlého produktu se přidá k roztoku 0,35 g (0,015 gramu) sodíku ve 2,67 g (30 mmol) dimethylaminoethanolu a směs se zpracuje způsobem popsáným v příkladu 1. Získá se 3,97 g (100 % teorie) 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)fenyl]-3,3,3-trifluor-1,2-bis-(4-methoxymethoxyfenyl)-propenu ve formě pryskyřičné látky. Tento produkt se použije v následujícím stupni bez čištění.

Příklad 7

Příprava 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]-propenu

10 ml 9% methanolového roztoku chlorovodíku se přidá k roztoku 3,08 g (6 mmol) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-morfolinoethoxy)]fenyl]-1-(4-methoxymethoxyfenyl)propenu ve 40 ml methanolu a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Roztok se zalkalizuje 1,5 ml 10 N roztoku hydroxidu sodného a potom se odpaří. Odparek se rozpustí ve 400 ml etheru a roztok se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Odparek se překrystalizuje z acetonu. Získá se 2,23 g (73,6 % teorie) požadované sloučeniny; t. t. 154 až 157 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{27}H_{26}F_3NO_3$:

C 69,07 %, H 5,53 %, F 12,14 %, N 2,98 %,

nalezeno:

C 69,37 %, H 5,82 %, F 12,04 %, N 2,87 %.

2-Fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxymethoxyfenyl)-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]-propen, používaný jako výchozí látka, se připraví takto:

9,6 g (120 mmol) chlormethyletheru a 8,4 gramu (210 mmol) práškového hydroxidu sodného se přidá k roztoku 27,7 g (76 mmol) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-hydroxyfenyl)propenu ve 100 ml benzenu, připraveného způsobem popsáným v příkladu 4, a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Reakční směs se zředí 150 ml benzenu, promyje 20% vodným roztokem chloridu amonného do neutrální reakce, vysuší se a odpaří. Odparek se rozpustí v benzenu a nechá protékat chromatografickým sloupcem naplněným 650 g silikagelu. První frakce eluátu se spojí a odpařením poskytnou 20,66 gramu (66,6 % teorie) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(4-methoxymethoxyfenyl)propenu, který se použije v dalším stupni bez čištění.

22,7 g (100 mmol) 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu se přidá k roztoku 19,70 gramu (48,7 mmol) předešlého produktu ve 100 ml bezvodého benzenu. Směs se zahřívá k varu po dobu 17 hodin a po zpracování směsí získaný produkt se překrystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 7,20 g (36,7 % teorie) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-(3-methoxymethoxyfenyl)propenu; t. t. 66 až 68 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{23}H_{18}F_4O_2$:

C 68,65 %, H 4,51 %, F 18,89 %,

nalezeno:

C 68,50 %, H 4,73 %, F 19,01 %.

0,28 g (0,012 gramu) sodíku se rozpustí ve 4,72 g (36 mmol) (2-hydroxyethyl-morfolinu, přidá se 2,40 g (6 mmol) předešlého produktu a směs se zahřívá na teplotu 150 stupňů Celsia po dobu 1 hodiny. Směs se o-

chladi zředí 100 ml etheru, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší. Získá se 3,03 g (100 % teorie) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-methoxymethoxyfenyl)-1-[4-(2-morfolinoethoxy)fenyl]propenu jako pryskyřičné látky; tento produkt se použije v dalším stupni bez čištění.

Příklad 8

Příprava hydrochloridu 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-methylaminoethoxy)fenyl]propenu

1,5 ml 9% methanolového roztoku chlorovodíku se přidá k roztoku 1,50 g (3,28 mmol) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-methylaminoethoxy)fenyl]-1-[4-methoxymethoxyfenyl]propenu v 15 ml methanolu a směs se zahřívá k varu po dobu 1 hodiny. Roztok se odpaří k suchu a odparek se překrystalizuje z isopropylalkoholu. Získá se 1,06 g (71,6 % teorie) požadované sloučeniny; t. t. 213 až 213 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{21}H_{22}ClF_3NO_2$:

C 64,07 %, H 5,15 %, Cl 7,38 %, F 12,67 %, N 3,11 %,

nalezeno:

C 64,74 %, H 5,53 %, Cl 8,01 %, F 12,45 %, N 3,03 %.

2-Fenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-methylaminoethoxy)fenyl]-1-[4-methoxymethoxyfenyl]propen, používaný jako výchozí látka, se připraví takto:

0,28 g (0,012 gatomu) sodíku se rozpustí ve 2,70 g (36 mmol) N-methylaminoethanolu, přidá se 2,36 g (5,86 mmol) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(4-fluorfenyl)-1-[4-methoxymethoxyfenyl]propenu, připraveného způsobem podle příkladu 7, a směs se zahřívá na teplotu 150 °C po dobu 1 hodiny. Směs se ochladí, zředí 100 ml etheru, promyje vodou do neutrální reakce, vysuší a odpaří. Odparek se překrystalizuje z hexanu. Získá se 1,94 g (72,4 % teorie) 2-fenyl-3,3,3-trifluor-1-(2-methylaminoethoxy)fenyl-1-[4-methoxyfenyl]propenu; t. t. 87 až 90 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{26}H_{26}F_3NO_3$:

C 69,25 %, H 5,73 %, F 12,46 %, N 3,06 %.

nalezeno:

C 70,08 %, H 5,65 %, F 12,66 %, N 3,16 %.

Příklad 9

Příprava mesylátu (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-(2-hydroxyethyl)piperazinoethoxy)fenyl]propenu

Roztok 0,2 g (2 mmol) kyseliny methansulfonové ve 2 ml isopropylalkoholu se přidá k roztoku 0,50 g (1 mmol) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-(2-hydroxyethyl)piperazinoethoxy)fenyl]propenu v 1 ml isopropylalkoholu. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí etherem. Získá se 0,58 g (96,7 % teorie) požadované sloučeniny; t. t. 203 až 209 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{31}H_{39}F_3O_5S_2$:

C 54,06 %, H 5,71 %, F 8,28 %, N 4,07 %, S 9,31 %,

nalezeno:

C 53,71 %, H 5,90 %, F 8,42 %, N 3,81 %, S 9,03 %.

Příklad 10

Příprava tosylátu (E)-1-[4-(2-aminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu

Roztok 0,20 g (1 mmol) p-toluensulfonové kyseliny v 1 ml isopropylalkoholu se přidá k roztoku 0,30 g (0,8 mmol) (E)-1-[4-(2-aminoethoxy)fenyl]-1,2-difenyl-3,3,3-trifluorpropenu v 0,5 ml isopropylalkoholu. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí etherem. Získá se 0,37 g (84 % teorie) požadované sloučeniny; t. t. 162 až 163 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{30}H_{26}F_3NO_4S$:

C 64,85 %, H 5,08 %, F 10,26 %, N 2,52 %, S 5,77 %,

nalezeno:

C 64,98 %, H 5,03 %, F 10,53 %, N 2,23 %, S 5,93 %.

Příklad 11

Příprava (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-(2-hydroxyethylaminoethoxy)fenyl]propencitrátu

Roztok 0,13 g (0,6 mmol) hydrátu kyseliny citrónové v 0,8 ml acetonu se přidá k roztoku 0,21 g (0,5 mmol) (E)-1,2-difenyl-3,3,3-trifluor-1-[4-(2-(2-hydroxyethylaminoethoxy)fenyl]propenu v 0,2 ml acetonu. Směs se ochladí, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí acetonem. Získá se 0,18 g (58 % teorie) požadované sloučeniny; t. t. 127 až 129 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{31}H_{32}F_3NO_9$:

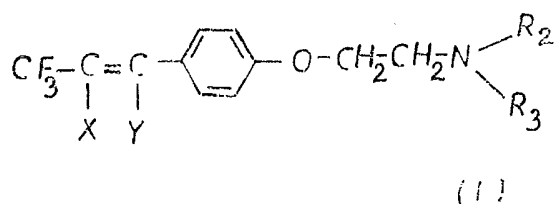
C 60,09 %, H 5,21 %, F 9,20 %, N 2,26 %,

nalezeno:

C 60,18 %, H 5,13 %, F 9,24 %, N 2,37 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

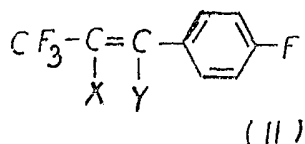


ve kterém

X a Y jsou stejné nebo různé substituenty, značící fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována v poloze para hydroxyskupinou, methoxymethoxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou,

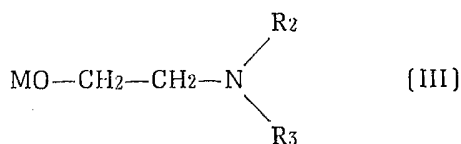
R_2 a R_3 značí nezávisle jeden na druhém atom vodíku, C_{1-4} alkyl nebo C_{2-4} hydroxyalkyl, anebo tvoří dohromady s atomem dusíku morfolinovou skupinu nebo N-/2-hydroxyethyl/piperazinovou skupinu, s podmínkou,

že znamenají-li X a Y fenyl, má skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ v případě (Z)-isomerů jiný význam než dimethylaminoethyl, diethylaminoethyl nebo morfolinoethyl, a jejich stereoisomerů, jejich směsí a adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce II



v němž

X a Y jsou stejné nebo rozdílné substituenty značící fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována v poloze para methoxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou nebo benzyloxyskupinou, působí derivátem alkoholu obecného vzorce III



v němž

M znamená atom alkalického kovu a

R_2 a R_3 mají shora uvedený význam nebo

znamenají chráněnou C_{2-4} hydroxyalkylovou skupinu,

a methoxyskupina nebo benzyloxyskupina se popřípadě podrobí etherovému štěpení a/nebo chráněná C_{2-4} hydroxyalkylová skupina se popřípadě převede na volnou C_{2-4} hydroxyalkylovou skupinu, a získaná stereoisomerní směs se popřípadě rozdělí na jednotlivé stereoisomery a bazická sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou anebo se uvolní ze soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž X a Y značí jednotlivě fenylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž R_2 znamená atom vodíku a R_3 znamená chráněnou hydroxyethylovou skupinu, s výhodou benzyloxyethylovou skupinu a M má výše uvedený význam, načež se chráněná hydroxyethylová skupina převede na volnou hydroxyethylovou skupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž X znamená fenyl a Y znamená p-methoxyfenyl, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž R_2 a R_3 znamenají methyl nebo ethyl a M má výše uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II, v němž X znamená p-methoxyfenyl a Y znamená fenyl, se sloučeninou obecného vzorce III, v němž R_2 a R_3 znamenají methyl nebo ethyl a M má výše uvedený význam.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používá sloučeniny obecného vzorce III, v němž M znamená atom sodíku nebo draslíku a R_2 a R_3 mají shora uvedený význam.

6. Způsob podle některého z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 100 až 160 °C.

7. Způsob podle některého z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním organickém rozpouštědle.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako inertního organického rozpouštědla používá bipolárního aprotického rozpouštědla nebo C_{1-4} alkoholu, s výhodou dimethylacetamidu nebo hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se štěpení methoxymethoxyskupiny, benzyloxyskupiny nebo chráněné hydroxyalkylové skupiny provádí působením kyseliny nebo redukci.