



C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 07 1992

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 33/28, 33/34, 33/40, 49/248, 205/26, 215/68,
235/34, 255/36, 255/53, 255/54, 311/27, 317/16, 317/46,
323/16, 323/65, C 07D 213/24, 213/61, 213/70, 233/84,
277/24, 277/36, 333/26, 215/14, 215/36, 239/28, 339/08,
249/12, 473/00, 487/04, 219/04, 251/38

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	850888
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	05.03.85
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	05.03.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.09.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.04.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
07.03.84 GB 8406000 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Imperial Chemical Industries PLC, Imperial Chemical House, Millbank, London,
United Kingdom, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hughes, Leslie Richard, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, (GB)
2. Oldfield, John, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, (GB)
3. Tucker, Howard, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, (GB)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten fenyyl-, pyridyyl-, kinolyyini- tai
tienyyli-substituoitujen alkeeni-, alkyyni- tai sykloalkyleenijohdannaisien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva fenyli-, pyridyl-, kinolyn- eller
tienylsubstituerade alken-, alkyn- eller cykloalkylenderivat

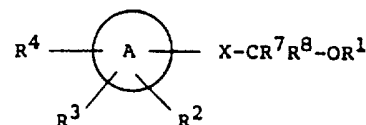
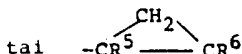
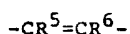
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

Chemical Abstracts, vol. 60, 11966f, Chemical Abstracts, vol. 61, 3058b,
Chemical Abstracts, vol. 71, 81101z, Chemical Abstracts, vol. 80, 95684

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

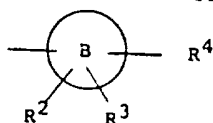
Keksinnön kohteena ovat antiandrogeenisesti aktiiviset yhdisteet joilla
on kaava

jossa X:llä on kaava



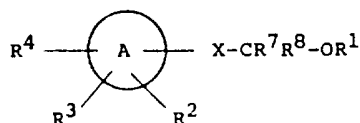
rengas A on fenyyl-, naftyyli tai heterosyklinen rengas; R^1 on vety, al-
kyyl-, alkanoyyli tai aroyyli; R^2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlai-
sia tai erilaisia, ovat jokainen elektroninen luovuttava substituentti,
joka on valittu ryhmästä halogeeni, nitro, syaani, trifluorimetyyli, al-
kyylitio, alkyylisulfinyyli ja alkyylisulfonyyli tai jokainen on vety,
alkyyli, alkoksi tai dialkyylimino, edellyttäen, että kun rengas A on
fenyyl- tai naftyyli, ainakin yksi symboleista R^2 , R^3 ja R^4 on elektroni-
nen luovuttava substituentti; R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samanlaisia tai
erilaisia, ovat molemmat vety, halogeeni tai alkyyl-; R^7 on alkyyl- tai
halogeenialkyyl-; ja R^8 on karbamoyyli, alkyyl-, sykloalkyyli, alkenyyli,
alkynyyli, halogeenialkyyl-, halogeenialkenyyli, halogeenialkynyyli, al-
kanoyyli, alkyylkarbamoyyli, dialkyylkarbamoyyli tai aroyyli; tai R^8 on
alkyyli tai alkenyyli, jolla on yksi tai useampi substituentti, joka on
valittu ryhmästä syaani, karbamoyyli, amino, hydroksi, alkanoyyli, alkok-
si, alkyylitio, alkenyyli, alkyylisulfinyyli, alkenyyli-sulfinyyli, al-
kyylisulfonyyli, alkenyyli-sulfonyyli, alkanoyylimino, alkoksikarbonyyli-

amino, alkyylisulfoniamido, alkyyliamino, dialkyyliamino, dialkyylisulfamoyyli, aroyyli, aryyli, aryylitio, aryylisulfinyyli, aryylisulfonyyli, heterosyklyylitio, heterosyklyylisulfinyyli ja heterosyklyylisulfonyyli; tai R^8 :lla on kaava

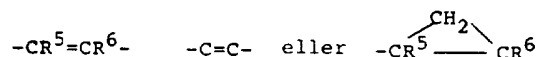


jossa rengas B on fenyyli, naftyyli tai heterosyklyyli ja symboleilla R^2 , R^3 ja R^4 on joku edellä annetuista merkityksistä edellyttäen, että kun R^7 on metyyli, R^8 ei myös ole metyyli. Keksintö koskee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

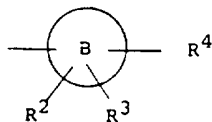
Uppfinningen avser antiandrogent aktiva föreningar med formeln



där X har formeln



ringen A är fenyl, naftyl eller en heterocyklisk ring; R^1 är väte, alkyl, alkanoyl eller aroyl; R^2 , R^3 och R^4 , vilka kan vara lika eller olika, är var en elektron avlägsnande substituent som valts bland halogen, nitro, cyan, trifluormetyl, alkyltio, alkylsulfinyl och alkylsulfonyl eller var är väte, alkyl, alkoxi eller dialkylamino, förutsatt, att då ringen A är fenyl eller naftyl, är minst en av R^2 , R^3 och R^4 en elektron avlägsnande substituent; R^5 och R^6 , vilka kan vara lika eller olika, är båda väte, halogen eller alkyl; R^7 är alkyl eller halogenalkyl; och R^8 är karbamoyl, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, halogenalkyl, halogenalkenyl, halogenalkynyl, alkanoyl, alkylkarbamoyl, dialkylkarbamoyl eller aroyl; eller R^8 är alkyl eller alkenyl som bär en eller flera substituenten som valts bland cyan, karbamoyl, amino, hydroxi, alkanoyl, alkoxi, alkyltio, alkenyltio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkanoylamino, alkoxikarbonylamino, alkylsulfonamido, alkylamino, dialkylamino, dialkylsulfamoyl, aroyl, aryl, aryltio, arylsulfinyl, arylsulfonyl, heterocyklyltio, heterocyklylsulfinyl och heterocyklylsulfonyl; eller R^8 har formeln



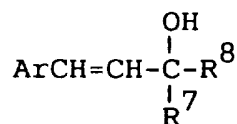
där ringen B är fenyl, naftyl eller heterocyklyl och R^2 , R^3 och R^4 har någon av de ovan definierade betydelserna, förutsatt, att då R^7 är metyl är R^8 inte också metyl. Uppfinningen av också ett förfarande för framställning av dessa föreningar.

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten fenyyli-, pyridyyli-, kinolyyni- tai tienyyli-substituoitujen alkeeni-, alkyyni- tai sykloalkyleenijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä uusien alkeeni-, alkyyni- tai sykloalkyleenijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on antiandrogenisiä ominaisuuksia.

Erilaisia 4-aryylibut-3-en-2-olijohdannaista, joilla on yleinen kaava:

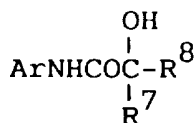
10



15 jossa Ar on fenyyli-ryhmä, jossa on yksi tai useampia elektroneja puoleensa vetäviä substituentteja, tunnetaan eri tarkoituksia varten. Esimerkiksi sellaiset yhdisteet, joissa R⁷ on t-butyyliryhmä ja R⁸ on imidatsol-1-yyli-metyyli tai 1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli, ovat tunnettuja EP-patenteista 40 345 ja 52 424 ja myös muista patenteista, kasvun säätelijöinä tai sienimyrkkyinä. Kun R⁷ ja R⁸ kumpikin on metyyli, on yhdiste, jossa Ar on 3-nitrofenyyli, tunnettu US-patentista nro 4 139 561 ja yhdiste, jossa Ar on 4-kloorifenyyli, on tunnettu julkaisusta Synthesis, 1980, 20 sivut 815 - 816, jolloin kummassakin tapauksessa näitä yhdisteitä käytetään kemiallisina välituotteina. Yhdisteitä, joissa R⁷ on metyyli, R⁸ on karboksimeetyyli tai etoksikarbonyylimetyyli ja Ar on 4-kloorifenyyli, on kuvattu julkaisussa Biochemistry, 1964, Volume 3, alkaen sivulta 25 1998, kolesterolibiosynteesin potentiaalisiksi (vaikkakin inaktiivisiksi) inhibiittoreiksi.

Erilaisia asyylianiilidejä, joilla on yleinen kaava:

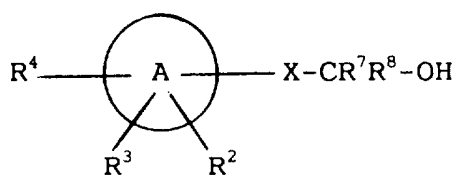
35



tunnetaan antiandrogeneinä. Yhdiste, jossa R^7 ja R^8 kumpikin on metyyli ja Ar on 4-nitro-3-trifluorimetyylifenyyli, tunnetaan hydroksiflutamidina ja sen uskotaan olevan kaupallisesti saatavan antiandrogeenin FLUTAMIDE aktiivinen metaboliitti. Muita asyyllanilidejä, joilla on antian-

drogeeninen vaikutus, tunnetaan EP-patenteista 2 309, 2 892 ja 40 932 sekä JP-patentista 52-128 329.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I)



I

jossa X:llä on kaava



rengas A on fenyyli, pyridyyli, kinolyyli tai tienyyli;

R^2 , R^3 ja R^4 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat jokainen elektroneja puoleensa vetävä substituentti, joka on valittu ryhmästä halogeeni, nitro, syaani ja trifluorimetyyli ja alkyylitio, alkyylisulfinyyli ja alkyylisulfonyyli, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai jokainen on vety tai alkyyli, alkoksi tai dialkyylia-

mino, joissa on korkeintaan 6 hiiliatomia, edellyttäen, että kun rengas A on fenyyli, ainakin yksi radikaaleista R^2 , R^3 ja R^4 on elektroneja puoleensa vetävä substituentti; R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyä tai alkyyliä, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomi-

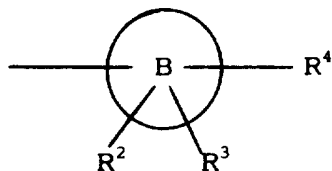
mia;

R^7 on halogeenialkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia; ja

R^8 on karbamoyyli, alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alky-

nyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkenyyli, halogeeni-

alkynylyli tai alkanoyyli, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai alkyylikarbamoyyli tai dialkyylikarbamoyyli, joissa kussakin alkyylissä on korkeintaan 6 hiiliatomia, tai R^8 on alkyyli tai alkenyyli, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia ja joilla on yksi tai useampia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä syaani, karbamoyyli, amino ja hydroksi, alkanoyyli, alkoksi, alkyylitio, alkenyylitio, alkyylisulfinyyli, alkenyylisulfinyyli, alkyylisulfonyyli, alkenyylisulfonyyli, alkanoyyli-amino, alkoksikarbonyyliamino ja alkyylisulfoniamido, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia, ja dialkyylisulfamoyyli, jonka kummassakin alkyylissä on korkeintaan 6 hiiliatomia, aryyli, aryylitio, aryylisulfinyyli ja aryylisulfonyyli, joissa aryyli-ryhmä on fenyyli, tolyyli, fluorifenyyli, kloorifenyyli, nitrofenyyli, metyyliitiofenyyli, metyylisulfonyylifenyyli, karbamoyylifenyyli, asetamidofenyyli tai dimetyyliaminofenyyli, ja heterosyklyylitio, heterosyklyylisulfinyyli ja heterosyklyylisulfonyyli; jolloin R^8 :ssa oleva heterosyklinen radikaali on 5- tai 6-jäseninen heterosykli, joka sisältää 1, 2 tai 3 heteroatomia, joista kukin on typpi tai rikki, ja joka heterosykli on yksittäinen rengas tai fuusioitunut yhteen tai kahteen fenyyli- ja toiseen edellä määritellyyn heterosykliin renkaaseen ja joka heterosykli on substituomaton tai substituoitu edellä määritellyillä radikaaleilla R^2 , R^3 ja R^4 tai siinä voi myös olla yksi tai useampi hydroksi-, merkapt- tai aminosubstituentti, tai R^8 :lla on kaava



jossa rengas B on fenyyli ja jossa radikaaleilla R^2 , R^3 ja R^4 on mikä tahansa edellä esitetyistä merkityksistä, tai B

on pyridyyli tai tiatsolyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeeni- tai trifluorimetyylisubstituentilla, tai 1,3-ditian-2-yyli,

Havaitaan, että kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on muu kuin etynyleeni, voi olla kahdessa geometrisessä isomeerisessä muodossa riippuen eri substituenttien sijainnista etenyleeni- tai sykloalkyleeniradikaalin -X- ympärillä, ja että kaavan I mukaisella yhdisteellä, jossa R^7 ja R^8 ovat keskenään erilaisia, on ainakin yksi asymmetrinen hiiliatomi, nimittäin hiiliatomi, johon substituentit R^7 , R^8 ja -OH ovat kiinnittyneet ja se voi sen tähden esiintyä raseemisessa ja optisesti aktiivisessa muodossa. On ymmärrettävä, että tämä keksintö käsittää kaavan I mukaisen antiandrogenisesti aktiivisen yhdisteen valmistamisen kummankin geometrisen isomeerin raseemisena muotona ja jokaisena optisesti aktiivisena muotona ja yleisesti on tunnettua, kuinka raseeminen yhdiste hajotetaan optisesti aktiivisiksi muodoikseen ja miten jossakin näistä muodoista mahdollisesti läsnäoleva antiandrogeninen aktiivisuus määritetään.

Kun R^8 on alkyyli tai alkenyyli, jolla on heterosyklyylitio-, heterosyklyylisulfinyyli- tai heterosyklyylisulfonyylisubstituentti, on heterosyklyyliryhmä edullisesti pyridyyli, kinolyyli, pyrimidyyli, tiatsolyyli, imidatsolyyli, triatsolyyli, purinyyli, pyratsolipyrimidyyli tai akridyyli, joka on substituoimaton tai jolla on yksi tai kaksi substituenttia, jotka on valittu ryhmästä halogeeni, trifluorimetyyli, alkyyli ja alkoksi, jossa kummassakin on korkeintaan kuusi hiiliatomia.

Sopiva merkitys symbolille R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , tai R^8 , kun se on alkyyli, on esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli tai n-heksyyli.

Sopiva merkitys R^8 :lle, kun se on alkanoyyli tai alkanoyylisubstituentille R^8 :ssa, kun R^8 on alkyyli tai alkenyyli, joka on substituoitu alkanoyylillä, on esimer-

kiksi formyylä, asetyyli tai propionyyli.

Sopiva merkitys substituentille R^2 , R^3 , R^4 , kun se on halogeeni tai halogeenisubstituentille R^8 :ssa, kun R^8 on halogeenialkyylä, halogeenialkenyyli tai halogeenialky-
5 nyyli, on esimerkiksi fluori, kloori tai bromi.

Sopiva merkitys substituentille R^2 , R^3 tai R^4 , kun se on alkoksi tai alkoksisubstituentille R^8 :ssa, kun R^8 on alkyylä tai alkenyyli, joka on substituoitu alkoksilla, on esimerkiksi metoksi tai etoksi.

10 Sopiva merkitys symboleille R^2 , R^3 tai R^4 , kun se on alkyylitio, alkyylisulfinyyli tai alkyylisulfonyyli tai alkyylitio-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyylisubstituentille R^8 :ssa, kun R^8 on alkyylä tai alkenyyli, joka on substituoitu alkyylitiolla, alkyylisulfinyyllillä tai
15 alkyylisulfonyyllillä, on esimerkiksi metyyli-
tio, n-propyyli-
tio, metyyli-
sulfinyyli, etyyli-
sulfinyyli, n-propyyli-
sulfinyyli, metyyli-
sulfonyyli, etyyli-
sulfonyyli tai n-propyyli-
sulfonyyli.

Sopiva merkitys R^2 :lle, R^3 :lle tai R^4 :lle, kun se on
20 dialkyyliamino, on esimerkiksi dimetyyliamino tai dietyyliamino.

Sopiva merkitys R^8 :lle, kun se on alkyylikarbamoyyli tai dialkyylikarbamoyyli, on esimerkiksi metyylikarbamoyyli tai dimetyylikarbamoyyli.

25 Sopiva merkitys R^7 :lle tai R^8 :lle, kun se on halogeenialkyylä, on esimerkiksi trifluorimetyyli, pentafluorimetyyli, heptafluoripropyli, kloorimetyyli tai dikloorimetyyli.

Sopiva merkitys R^8 :lle, kun se on sykloalkyyli, alkenyyli tai alkynyyli, on esimerkiksi syklopropyyli, syklo-
30 lopentyyli, vinyyli, allyyli tai etynyyli.

Sopiva merkitys alkoksikarbonyyliamino-, alkanoyyliamino-, alkyylisulfoniamido- tai dialkyylisulfamoyyli-
substituentille R^8 :ssa, kun R^8 on alkyylä tai alkenyyli,
35 jolla on tällainen substituentti, on esimerkiksi metoksi-

Eräs sopiva merkitys alkenyyli- tai alkenyylisulfonyyli- tai alkenyylisulfonyylisubstituentille R^8 :ssa, kun R^8 on alkyylisubstituentti tai alkenyyli, jolla on tällainen substituentti, on esimerkiksi allyyli, allyylisulfonyyli tai allyylisulfonyyli.

Eräillä edullisilla keksinnön mukaisesti valmiste-
tuilla yhdisteillä on edellä esitetty kaava I, jossa X on
-CR⁵=CR⁶-, rengas A on fenyyli, yksi tai kaksi (samanlai-
sia tai erilaisia) radikaaleista R², R³ ja R⁴ on fluori,
kloori, syaani, trifluorimetyyli tai nitro, jolloin muut
radikaaleista R², R³ ja R⁴ ovat vety, R⁵ ja R⁶ ovat kumpikin
vety, R⁷ on trifluorimetyyli, pentafluorifenyyli, hepta-
fluoripropyli, kloorimetyyli tai dikloorimetyyli, R⁸ on
metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyli, n-butyli, syk-
lopropyyli, trifluorimetyyli, kloorimetyyli, dikloorime-
tyyli, etynyli, kloorietynyli, asetyyli tai propionyyli
tai se on metyleeni (-CH₂-), joka on substituoitu syaanil-
la, hydroksilla, karbamoyylillä, formyylillä, asetyyllillä,
alkyyliitiolla, alkenyyliitiolla, alkyylisulfonyylillä tai
alkenyylisulfonyylillä, joissa kussakin on korkeintaan 6
hiiliatomia, fenyyliitiolla tai fenyylisulfonyylillä, joka
on substituoimaton tai jolla on fluori-, kloori-, nitro,
karbamoyyli-, asetamido-, metyyliiti- tai metyyliisulfo-
nyylisubstituentti tai sillä on kaava -CH₂R⁹, jossa R⁹ on
pyridyyli, kinolyli, pyrimidinyli, purinyli, pyratso-
lipyrimidinyli, tiatsolyli, imidatsolyylitaitriatsol-
yyli, joista jokainen on substituoimaton tai niillä on hydrok-
si-, merkapto-, amino-, kloori-, trifluorimetyyli- tai me-
tyylisubstituentti ja -CR⁵=CR⁶-ryhmä on trans-konfiguraa-
tiossa.

Erityisen edullisilla keksinnön mukaisesti valmis-
tetuilla yhdisteillä on edellä esitetty kaava I, jossa X
35 on trans- -CH=CH-, A on 3,4-dikloorifenyyl, 3-kloori-4-

syaanifenyyli, 3-kloori-4-fluorifenyyli, 4-kloori-3-tri-
fluorimetyylifenyyli, 4-syaanifenyyli, 4-syaani-3-fluori-
fenyyli, 4-syaani-3-trifluorimetyylifenyyli tai 4-fluori-
3-trifluorimetyylifenyyli, R^7 on trifluorimetyyli ja R^8 on
5 etyyli, etynyyli, syanimetyyli, 1-svaanietyyli, asetyyli,
metyylisulfonyylimetyyli, p-metyylisulfonyylifenyyli sulfo-
nyylimetyyli tai pyrid-2-yylisulfonyylimetyyli tai sillä
on kaava $-CH_2SR^9$, jossa R^9 on m-metyylitiofenyyli, pyrid-
4-yyli, pyrimid-2-yyli, 4,6-dimetyylipyrimid-2-yyli, pu-
10 rin-6-yyli, 1H-pyratsoli-[3,4,-d]pyrimidin-4-yyli, imidat-
sol-2-yyli, 1-metyyli-imidatsol-2-yyli, 7-kloorikinolin-
4-yyli tai 7-trifluorimetyylikinolin-4-yyli.

Edullisia spesifisiä kaavan I mukaisia yhdisteitä
ovat, antiandrogeenisen korkean aktiivisuustasonsa perus-
15 teella.

5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-3-trifluorimetyyli-
penttrans-4-en-2-oni;

5-(3,4-dikloorifenyyli)- ja 5-(4-syaani-3-trifluorimetyy-
lifenyyli)-3-trifluorimetyyllipent-trans-4-en-1-yn-3-oli;

20 5-(4-syaanifenyyli)- ja 5-(4-syaani-3-trifluorimetyyllife-
nyyli)-3-hydroksi-3-trifluorimetyyllipent-trans-4-eenini-
triili;

4-(3-kloori-4-fluorifenyyli-, 4-syaanifenyyli-, 4-syaani-
3-trifluorimetyylifenyyli-, 4-kloori-3-trifluorimetyyllife-
25 nyli ja 4-fluori-3-trifluorimetyyli-fenyyli)-1-metyyli-
sulfonyyli-2-trifluorimetyyllibut-trans-3-en-2-oli;

5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-2-metyyli-3-trifluori-
metyyllipent-trans-4-eeninitriili;

4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-4-yylitio)-2-trifluorime-
30 tyyllibut-trans-3-en-2-oli;

4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrimidin-2-yylitio)-2-trifluo-
rimetyyllibut-trans-3-en-2-oli;

4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-2-yylisulfonyyli)-2-tri-
fluorimetyyllibut-trans-3-en-2-oli;

35 4-(4-syaani-3-trifluorimetyylifenyyli)-1-(7-kloorikinolin-

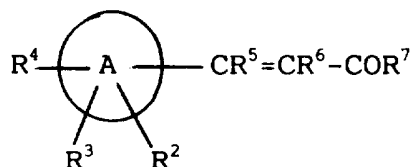
4-yyllitio)-, 1-(7-trifluorimetyylikinolin-4-yyllitio)-, 1-(pyrimidin-2-yyllitio)-, 1-(4,6-dimetyyllipyrimidin-2-yyllitio)-, 1-(purin-6-yyllitio)-, 1-(1H-pyratsoli[3,4-d]pyrimidin-4-yyllitio)-, 1-(imidatsol-2-yyllitio)- ja 1-(1-metyylliimidatsol-2-yyllitio)-2-trifluorimetyyllibut-trans-4-en-2-oli;

5-(3,4-dikloorifenyyli)- ja 5-(4-syaani-3-trifluorimetyyllifenyyli)-3-trifluorimetyyllipent-trans-3-en-2-oli; 4-(3-kloori-4-syaanifenyyli)-1-(m-metyyllitiofenyyli)tio-2-trifluorimetyyllibut-trans-3-en-2-oli; ja

4-(3-kloori-4-syaanifenyyli)-1-(p-metyyllisulfonyylifenyyli)sulfonyyli)-2-trifluorimetyyllibut-trans-3-en-2-oli.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

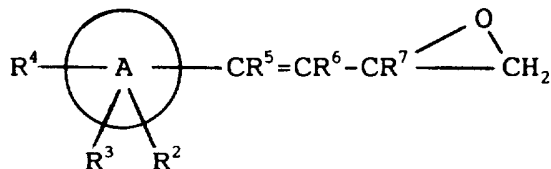
a) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (II)



II

jossa A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan organometalliyhdisteen kanssa, jolla on kaava R^8-M , jossa R^8 tarkoittaa samaa kuin edellä ja M on metallinen ryhmä; tai

b) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$ ja R^8 :lla on kaava $-\text{CH}_2\text{R}^9$, saatetaan epoksidi, jolla on kaava (III)



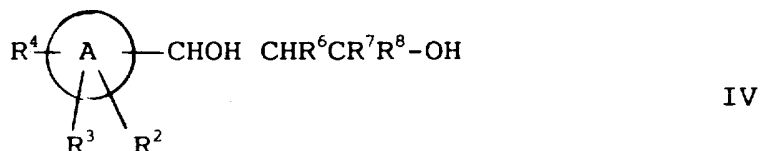
III

jossa A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^9-H ,

jossa R^9 on sellainen, että $-\text{CH}_2\text{R}^9$:lle saadaan merkitys, joka edellä esitettiin R^8 :lle; tai

c) alkeenin valmistamiseksi, jossa R^5 on vety ja X on $-\text{CH}=\text{CR}^6-$, dehydratoidaan yhdiste, jolla on kaava (IV)

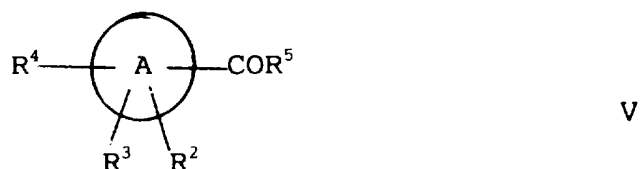
5



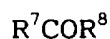
10 jossa A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

d) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (V)

15



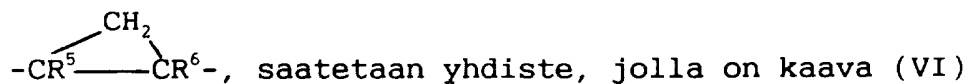
20 jossa A, R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



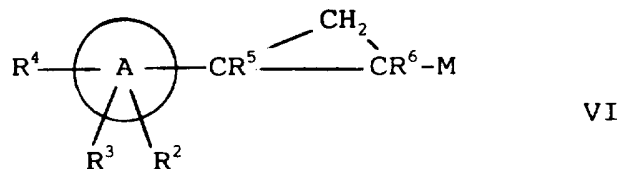
jossa R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

25

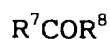
e) sykloalkyleenijohdannaisen valmistamiseksi, jossa X on



30

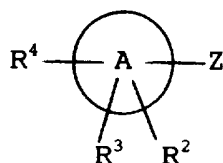


35 jossa A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja M tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

f) alkyynin valmistamiseksi, jossa X on $-C\equiv C-$, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (VII)



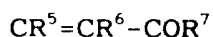
VII

jossa A, R^2 , R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on korvautuva ryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

g) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on $-CR^5=CR^6-$ ja R^8 on karbamoyyli, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (II)



II

jossa A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan trialkyyilisilyylisyanidin kanssa, jonka jokaisessa alkyylissä on korkeintaan 6 hiiliatomia, ja hydrolysoidaan näin saatu syanidi tavanomaisella tavalla;

minkä jälkeen yhdiste, jossa X on $-C\equiv C-$, voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa X on $-CH=CH-$; ja minkä jälkeen

i) yhdiste, jossa R^8 :lla on amino-substituentti, voidaan asyloida antamaan vastaava yhdiste, jossa R^8 :lla on alkanoyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino- tai alkyylisulfoniamido-substituentti;

ii) yhdiste, jossa R^8 on alkyyli, joka sisältää

alkyyylitio- ja alkyyylisulfinyyli-substituentin samalla hiiliatomilla, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa tämä hiiliatomi on karbonyyliryhmä;

5 iii) yhdiste, jossa R^8 on alkanoyyli tai on alkyyli, joka on substituoitu alkanoyyllillä, voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^8 on hydroksialkyyli; tai

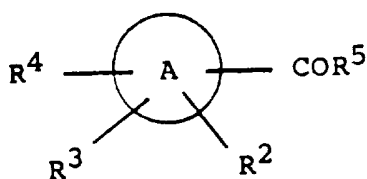
iv) yhdiste, jossa R^8 on alkynyyli, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^8 on alkanoyyli, hydratoimalla tavanomaisin menetelmin; tai

10 v) yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^4 ja substituentti R^8 :ssa on alkyyylisulfinyyli tai alkyyylisulfonyyli tai substituentti R^8 :ssa on alkenyyylisulfinyyli, aryyylisulfinyyli, alkenyyylisulfonyyli, aryyylisulfonyyli, heterosyklyylisulfinyyli tai heterosyklyylisulfonyyli, voidaan valmistaa hapettamalla vastaava yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^4 ja substituentti R^8 :ssa on vastaavasti alkyyylitio, alkenyyylitio, aryyylitio tai heterosyklyylitio, tai

20 vi) yhdiste, jossa R on karbamoyyli, voidaan hydrolysoida vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^8 on karboksi, joka yhdiste voidaan muuttaa tavanomaisella amidoinnilla yhdisteeksi, jossa R^8 on alkyylikarbamoyyli tai dialkyylikarbamoyyli, joissa kussakin alkyyylissä on korkeintaan 6 hiiliatomia.

25 Menetelmävaihtoehdossa a) käytetyssä kaavan R^8 -M mukaisessa lähtöaineessa M voi olla esimerkiksi litium ja reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan inertissä laimennusaineessa tai liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, alennetussa lämpötilassa, esimerkiksi -70 -
30 -80 °C:ssa.

Kaavan II mukainen menetelmävaihtoehto a) varten saadaan saattamalla aldehydi tai ketoni, jolla on kaava



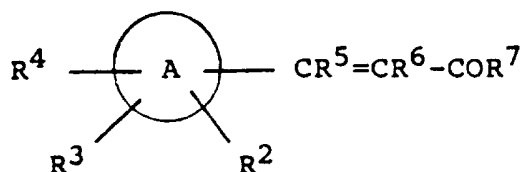
jossa A, R², R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R⁶CH₂COR⁷ tai

(Ph)₃P=CR⁶COR⁷ tai (EtO)₂POCHR⁶C^{NMe}-R⁷, joissa R⁶ ja R⁷ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Menetelmävaihtoehto b) on erityisen sopiva kaavan I mukaisen alkeenin valmistamiseksi, jossa R⁹-H sisältää reaktiivisen tioliryhmän tai jossa -H-atomi on muutoin reaktiivinen. Reaktio saatetaan sopivasti tapahtumaan laboratoriolämpötilassa inertissä laimentimessa tai liuottime-

sa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä.

Kaavan III mukainen epoksidilähtöaine saadaan saattamalla yhdisteen, jolla on kaava (II)



II

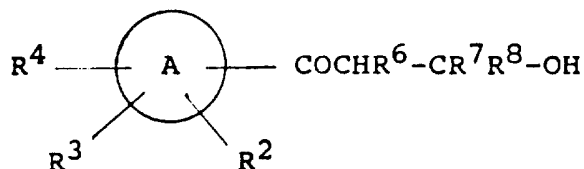
(jonka valmistus on edellä selostettu) reagoimaan trimetyylisulfoksoniumjodidin kanssa emäksen, esimerkiksi butyyllilitiumin, läsnä ollessa tai faasinsiirto-olosuhteissa, alkalimetallihydroksidin läsnäollessa.

Menetelmävaihtoehtoon c) käsittämä vedenpoisto voidaan suorittaa happamissa olosuhteissa, esimerkiksi kuumentamalla p-tolueenisulfonihapon kanssa.

Kaavan IV mukainen lähtöaine menetelmävaihtoehtoon c) saadaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R^7COR^8 , ja pelkistämällä seuraa näin saatu yhdiste, jolla on kaava

5



Menetelmävaihtoehdossa d) suoritettava kaavan V mukaisen yhdisteen reaktiokaavan R^7COR^8 mukaisen yhdisteen kanssa voidaan saattaa tapahtumaan fosfoniumbromidin, esimerkiksi metyyli-trifenyyli-fosfoniumbromidin ja alkyyli-metalliyhdisteen, esimerkiksi s-butyyl-litiumin, läsnäollessa matalassa lämpötilassa inertissä laimennusaineessa tai liuotuksessa.

Menetelmävaihtoehdossa e) suoritettava kaavan VI mukaisen yhdisteen reaktiokaavan R^7COR^8 mukaisen yhdisteen kanssa voidaan saattaa tapahtumaan matalassa lämpötilassa inertissä laimennusaineessa tai liuotuksessa. Kaavassa VI M on edullisesti litium.

Menetelmävaihtoehdossa f) käytettävässä kaavan VII mukaisessa Z on esimerkiksi jodi.

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on $-C\equiv C-$, voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa X on CH_2CH_2- .

Tavanomaiset olosuhteet pelkistämistä varten voidaan valita niin, että saadaan joko cis- tai trans-alkeenit.

Jollakin menetelmävaihtoehdoista a)-g) valmistettu kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuttaa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi lisäreaktiolla i)-vi). Lisäreaktiossa v) käytetty hapetin ja olosuhteet määräävät saadaanko sulfonyyli- vai sulfonyyliyhdiste. Siten hapettaminen natriummetaperjodaatilla metanoliliuoksessa laboratoriolämpötilassa tai sen alapuolella muuttaa yleensä tioyhdisteen vastaavaksi sulfonyyliyhdisteeksi ja hapettami-

nen vetyperoksidilla etikkahappoliuoksessa tai persulfatilla vesipitoisessa liuoksessa laboratoriolämpötilassa tai sen yläpuolella, muuttaa yleensä tioyhdisteen vastaavaksi sulfonyyliyhdisteeksi, vaikka tämä reaktio pysähtyy
5 silloin tällöin sulfinyyliyhdisteessä.

Kuten edellä esitettiin, on kaavan I mukaisilla yhdisteillä antiandrogenisiä ominaisuuksia, kuten osoitetaan niiden kyvyllä vähentää kuohitun urospuolisen rotan siemennesterakkuloiden painoa, kun niitä annetaan samanai-
10 kaisesti testoteroneipropionaatin kanssa. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan sen tähden käyttää esimerkiksi pahanlaatuisen tai hyvänlaatuisen eturauhassairauden tai androgeenista riippuvien sairauksien, kuten aknen, lii-
15 kakarvaisuuden tai talinvuodon hoitoon lämmiverisillä selkärangaisilla ihmisen mukaan lukien. Sitä voidaan käyttää myös parantamaan munasolun irtoamista kotieläimel-
lä.

Kaavan I mukaisen yhdisteen annoksella, joka aikaansaa antiandrogenisen vaikutuksen rotissa, ei ilmene
20 myrkyllisyyden oireita.

Kaavan I mukaista yhdistettä voidaan antaa lämmiveriselle eläimelle farmaseuttisen tai eläinlääketieteellisen koostumuksen muodossa, joka sisältää yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai
25 kantimen kanssa.

Koostumus voi olla sopivan suun kautta annettavan annoksen muodossa tablettina, kapselina, vesi- tai öljy-
30 toisena liuoksena tai suspensiona tai emulsiona. Vaihtoehtoisesti se voi olla steriilin liuoksen tai suspension muodossa, joka on sopiva annettavaksi ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai se voi olla voiteen tai liuoksen muo-
dossa ulkonaisesti käytettäväksi tai se voi olla peräpui-
kon muodossa.

Koostumus voi lisäksi sisältää yhden tai useampia
35 lääkeaineita, jotka on valittu antiestrogeneista, esimer-

kiksi tamoksifeenistä; aromataasi-inhibiittoreista, esimerkiksi testolaktonista tai aminoglutetimidista; progestiineista, esimerkiksi medroksiprogesteroniasetaatista; gonadotropiinin erittyisen inhibiittoreista, esimerkiksi danatsolista; LH-RH-analogista, esimerkiksi busereliinista; sytotoksisista aineista, esimerkiksi syklofosfamidista; antibiooteista, esimerkiksi penisilliinistä tai oksitetrasykliinistä; ja tulehduksenvastaisista aineista, esimerkiksi, erityisesti ulkonaisesti käytettäväksi, flusinoloniasetonidista.

Kaavan 1 mukaista yhdistettä annetaan normaalisti lämminveriselle eläimelle annoksissa väliltä 0,1 - 125 mg/kg kehon painoa.

Keksintöä valaistaan, mutta ei rajoiteta, seuraavin esimerkein:

Esimerkki 1

n-butyylilitiumia (2,1 ml, 1,6-moolista liuosta heksaanissa) lisättiin tiputtaen sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli dimetyylisulfonia (0,31 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml), joka oli jäädytetty -78 °C:seen ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Liuosta, jossa oli 1,1,1-trifluori-4-(3,4-dikloorifenyyli)but-trans-3-en-2-onia (0,75 g) tetrahydrofuraanissa (25 ml) lisättiin pisaroitain, seosta sekoitettiin -78 °C:ssa 20 minuuttia ja lisättiin seosta, jossa oli metanolia (10 ml) ja kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta (20 ml). Seoksen annettiin lämmetä laboratoriolämpötilaan ja kaadettiin veteen ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vedellä ja sitten kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihduutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina metyleenikloridia ja siten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-en-2-olia, sp. 110 °C.

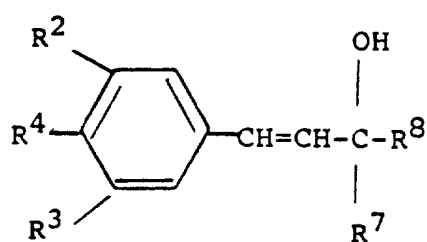
Lähtöaineena käytettyä 1,1,1-trifluori-4-(3,4-dikloorifenyyli)but-trans-3-en-2-onia saatiin seuraavasti:

5 Liuos, jossa oli 3,4-diklooribentsaldehydiä (10 g) etanolissa (50 ml), ja sitten 1,1,1-trifluoriasetonia (6,5 ml) lisättiin peräkkäin sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa oli vastajauhettua litiumhydroksidimonohydraattia (1,0 g) etanolissa (100 ml), jolloin trifluoriasetoni lisättiin ruiskuttamalla reaktioseoksen pinnan alapuolelle ja seosta sekoitettiin Yksi tunti ja kaadettiin sitten
10 veteen (600 ml). Seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin vesipitoisella 2N-kloorivetyhapolla ja sitten kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina petroli-
15 eetterin (kp. 60 - 80 °C) ja metyleenikloridin 7:3, tilavuus/tilavuus-seosta. Täten saatiin 1,1,1-trifluori-4-(3,4-dikloorifenyyli)buttrans-3-en-2-oni, sp. 81 °C.

Esimerkki 2

20 Esimerkissä 1 esitetty menetelmä toistettiin käyttäen sopivaa organometalliyhdistettä ja sopivaa 4-aryyli-but-trans-3-en-2-onia lähtöaineina ja siten saatiin seuraavissa taulukoissa esitetyt yhdisteet:

5



10

15

20

25

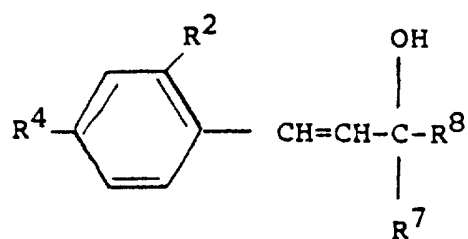
R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
H	H	F	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	116	
H	H	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	156	
H	CF ₃	F	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	126	
H	Cl	F	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	95	
H	H	NO ₂	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	(oil)	
H	CF ₃	Cl	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	136	
Cl	Cl	H	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	132	
H	CF ₃	H	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	89-92	
H	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	173-174	9
H	Cl	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	115	9
H	CH ₃ O	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	134-136	
H	CN	H	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	150-154	
H	F	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	150-151	9
H	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	121-122	
H	Cl	Cl	C ₂ F ₅	CH ₂ SO ₂ CH ₃	94-95	6
H	Cl	Cl	C ₃ F ₇	CH ₂ SO ₂ CH ₃	104-105	6
H	Cl	Cl	CH ₂ Cl	CH ₂ SO ₂ CH ₃	113	3
H	H	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	138	
H	Cl	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	125	9
H	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	163	9

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
	H	Cl	F	CF ₃	CH ₂ SO ₂ C ₂ H ₅	88	
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	106	1
5	H	CF ₃	Cl	CF ₃	CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	102	1
	H	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	160	1, 9
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂ SO ₂ C ₆ H ₅	102	
	H	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ C ₆ H ₅	106	9
	H	Cl	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ (4-fluori-fenyyli)	(61 jy)	9
10							
	H	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ SO ₂ (4-fluori-fenyyli)	138	9
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂ CN	116	1
	H	NO ₂	Cl	CF ₃	CH ₂ CN	111	1
15	H	H	CN	CF ₃	CH ₂ CN	(61 jy)	1
	H	Cl	F	CF ₃	CH ₂ CN	86	1
	H	CF ₃	Cl	CF ₃	CH ₂ CN	(61 jy)	1
	H	CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₂ CN	99-101	1
	H	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ CN	117-118	1, 9
20	H	CN	Cl	CF ₃	CH ₂ CN	(61 jy)	1
	H	CF ₃	F	CF ₃	CH ₂ CN	(61 jy)	1
	H	Cl	Cl	C ₂ F ₅	CH ₂ CN	(61 jy)	1,6
	H	Cl	Cl	C ₃ F ₇	CH ₂ CN	(61 jy)	1,6
	H	Cl	Cl	CHCl ₂	CH ₂ CN	77	1,4
25	H	Cl	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CN	86	1(isomeeri A)
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CN	129	1 "
	H	H	CN	CF ₃	CH(CH ₃)CN	(61 jy)	1 "
	H	H	CN	CF ₃	CH(CH ₃)CN	112	1 "
	H	CF ₃	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CN	97	1 "
30	H	CF ₃	Cl	CF ₃	CH(CH ₃)CN	78	1 "
	H	Cl	F	CF ₃	CH(CH ₃)CN	79	1 "
	H	Cl	F	CF ₃	CH(CH ₃)CN	84	1 "
	H	CF ₃	CN	CF ₃	CH(CH ₃)CN	(61 jy)	1,9
							(isomeeri A)

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
	H	CF ₃	CN	CF ₃	CH(CH ₃)CN	(öljy)	1, 9
							(isomeeri B)
5	H	Cl	Cl	CF ₃	CH(C ₂ H ₅)CN	88	1(isomeeri A)
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH(C ₂ H ₅)CN	108	1(isomeeri B)
	H	Cl	Cl	CF ₃	C(CH ₃) ₂ CN	(öljy)	1
	H	Cl	Cl	CF ₃	etyynyli	41	5
	H	H	CN	CF ₃	etyynyli	83	5
10	H	CF ₃	F	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	F	F	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	Cl	F	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	CF ₃	Cl	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	CF ₃	NO ₂	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
15	Cl	Cl	H	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	CF ₃	H	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	CF ₃	CN	CF ₃	etyynyli	121-123	5, 9
	H	CN	H	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
	H	CN	Cl	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5
20	H	Cl	Cl	C ₂ F ₅	etyynyli	(öljy)	5,6
	H	Cl	Cl	CH ₂ Cl	etyynyli	(öljy)	3,5
	H	Cl	Cl	CHCl ₂	etyynyli	(öljy)	4,5
	H	Cl	Cl	CF ₃	kloorietynyli	78	
	H	Cl	Cl	CF ₃	metyyli	(öljy)	
25	H	Cl	Cl	CF ₃	n-butyli	(öljy)	
	H	Cl	Cl	CF ₃	syklopropyyli	48-50	
	H	Cl	Cl	CF ₃	allyyli	(öljy)	
	H	Cl	Cl	CF ₃	CHCl ₂	49	1
	H	Cl	Cl	CF ₃	CF=CF ₂	60	2
30	H	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂ COCH ₃	91	1
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH ₂ CONH ₂	126	8
	H	H	CN	CF ₃	C(OCH ₃)=CH ₂	(öljy)	7

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
	H	Cl	Cl	CF ₃	C(SC ₆ H ₅)CH ₂	(öljy)	
	H	Cl	Cl	CF ₃	CH(SCH ₃)SOCH ₃	75	
5	H	Cl	Cl	CF ₃	C(C ₂ H ₅)(SCH ₃)SOCH ₃	(öljy)	
	H	Cl	Cl	CF ₃	1,3-ditian-2-yyli	110	
	H	Cl	Cl	CF ₃	6-fluoripyrid-3-yyli	92	2
	H	Cl	Cl	CF ₃	4-trifluorimetyyli-	81	
					tiatsol-2-yyli		
	H	Cl	Cl	CF ₃	4-dimetyyliamino-	130	2
10					fenyyl		
	H	Cl	Cl	CF ₃	4-syaanifenyyl	(öljy)	

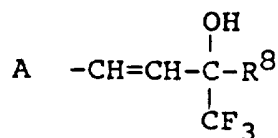
15



20

R ²	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
F	F	CF ₃	CH ₂ SO ₂ CH ₃	145	
F	F	CF ₃	etyynyli	(öljy)	5

25



5				
	A	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
	pyrid-3-yyli	CH ₂ CN	(öljy)	1
10	pyrid-4-yyli	CH ₂ CN	(öljy)	1
	6-klooripyrid-3-yyli	CH ₂ CN	(öljy)	1
	kinolin-3-yyli	CH ₂ CN	(öljy)	1
	5-bromitien-2-yyli	CH ₂ CN	(öljy)	1
	pyrid-4-yyli	CH ₂ SO ₂ CH ₃	(öljy)	
15	6-klooripyrid-3-yyli	CH ₂ SO ₂ CH ₃	(öljy)	
	4,5-diklooritien-2-yyli	CH ₂ SO ₂ CH ₃	(öljy)	
	4,5-diklooritien-2-yyli	etynyly	(öljy)	5
	6-klooripyrid-3-yyli	etynyly	(öljy)	5
	2-klooripyrid-4-yyli	etynyly	(öljy)	5
20				

Ellei toisin ole esitetty valmistettiin lähtöaineena käytetty 4-aryylibut-trans-3-en-2-oni menetelmällä, joka selostettiin esimerkin 1 toisessa osassa, käyttäen sopivaa bentsaldehydiä tai heterosyklistä aldehydiä ja trifluori-asetonia.

Ellei toisin ole esitetty, valmistettiin lähtöaineena käytetty organometalliyhdiste vastaavan yhdisteen, jolla on kaava R⁸-H, reaktiolla n-butylyli-litiumin kanssa, kuten esimerkin 1 ensimmäisessä osassa selostettiin.

Huomautus 1

Käytettiin litiumdi-isopropyylimidia n-butylyli-litiumin asemesta.

Huomautus 2

n-butylyli-litium saatettiin reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R⁸-Br, R⁸-H:n asemesta.

Huomautus 3

Butenonilähtöaine saatiin saattamalla 3,4-diklooribentsaldehydi (1,75 g) reagoimaan (3-klooriasetonylideeni)-trifenyyli fosforaanin (1,76 g) kanssa tolueeni (25 ml)-liuoksessa 80°C:ssa kolmen tunnin ajaksi, haihduttamalla kuiviin, uuttamalla jäännös sykloheksaanilla ja puhdistamalla uutettu tuote kromatografialla piihappogeelipylväällä käyttäen petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja metyleenikloridin 7:3, tilavuus/tilavuus-seosta. 1-kloori-4-(3,4-dikloorifenyyli)but-
10 trans-3-en-2-onin sulamispiste on 72°C.

Huomautus 4

Butenonilähtöaine saatiin 3,4-diklooribentsaldehydin (0,34 g) ja (3,3-diklooriasetonylideeni)trifenyyli fosforaanin (0,15 g) reaktiolla 135°C:ssa argonatmosfäärissä kahden
15 tunnin aikana, mitä seurasi eristäminen ja kromatografinen puhdistaminen samanlaisella menetelmällä kuin huomautuksessa 3 selostettu. 1,1-dikloori-4-(3,4-dikloorifenyyli)but-trans-3-en-2-onin sp. on 114°C.

Huomautus 5

20 Butenoni saatettiin reagoimaan trimetyylisilyyliasetyleenin kanssa ja trimetyylisilyylisuojarahmä poistettiin sekoittamalla reaktiotuotetta tetra-n-butyyl ammoniumfluoridin kanssa tetrahydrofuraaniliuoksessa laboratoriolämpötilassa.

Huomautus 6

Lähtöaineiden valmistuksessa käytettiin trifluori-asetonin asemesta sopivaa ketonia (asetonia, metyyli-pentafluorietyyliketonia tai metyyli-heptafluoripropyliketonia).

Huomautus 7

30 n-butyylilitiumin asemesta käytettiin t-butyylilithiumia.

Huomautus 8

Butenoni saatettiin reagoimaan N,N-bis-trimetyylisilyliasetamidin kanssa, trimetyylisilyylisuojarahmät poistettiin reaktiotuotteen valmiiksi käsittelyn aikana, ilman
35 että erityinen suojaus purkuvaihe oli tarpeen.

Huomautus 9

Butenonilähtöaine saatiin sopivan aldehydin reaktiolla dietyyli-3,3,3-trifluori-2-metyyli-iminopropyylifosfonaa-
tin kanssa menetelmällä, joka on selostettu julkaisussa
5 Tetrahedron Letters (1938), sivu 4229. 4-(4-syaani-3-tri-
fluorimetyylifenyyli)-1,1,1-trifluoribut-3-en-2-onin sulamis-
piste on 119-121°C, 4-(4-syaani-3-fluorifenyyli)-1,1,1-tri-
fluoribut-3-en-2-onin sulamispiste on 69-70°C ja 4-(3-kloori-4-syaanifenyyli)-1,1,1-trifluoribut-3-en-2-onin sulamis-
10 piste on 102-104°C.

Esimerkki 3

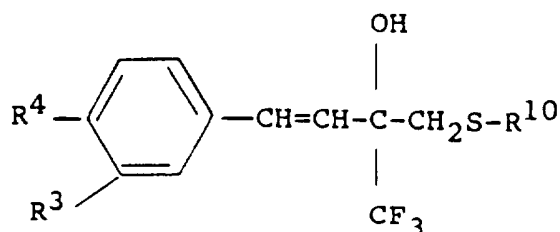
Liuos, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2-epoksi-
2-trifluorimetyylibut-trans-3-eeniä (1,27 g) tetrahydrofu-
raanissa (20 ml), lisättiin tiputtaen sekoituksenalaiseen
15 seokseen, jossa oli pyridiini-2-tiolia (0,5 g), natriumhyd-
ridiä (0,22 g 50-%:ista dispersiota mineraaliöljyssä) ja
tetrahydrofuraania (20 ml) ja seosta sekoitettiin laborato-
riolämpötilassa yksi tunti ja kaadettiin sitten veteen.
Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin kylläste-
20 tyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin
magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa
paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografialla piihappo-
geelipylväällä käyttäen petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja
metyleenikloridin 3:2, tilavuus/tilavuus-seosta eluenttina.
25 Täten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-2-yyli-
tio)-2-trifluorimetyyli-trans-3-en-2-oli, sp. 64°C.

Lähtöaineena käytetty epoksibuteeni saatiin seuraa-
vasti:

n-butyli-litiumia (11,6 ml 1,6-moolista liuosta
30 heksaanissa) lisättiin tiputtaen sekoituksenalaiseen suspen-
sioon, jossa oli trimetyylisulfoksoniumjodidia (4,1 g) tet-
rahydrofuraanissa (200 ml), joka oli jäädytetty -10°C:seen
ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa kaksi tuntia ja
lisättiin sitten sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli
35 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,1,1-trifluoribut-trans-3-en-2-onia
(esimerkki 1; 2,0 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Seosta

sekoitettiin 90 minuuttia, lisättiin kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta (75 ml) ja seos jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Kerrokset erotettiin, vesipitoista kerrosta uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografialla piihappogeelipylväällä käyttäen petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja metyleenikloridin 4:1, tilavuus/tilavuus-seosta eluenttina. Täten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2-epoksi-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-eeni öljynä.

Edellä selostettu menetelmä toistettiin käyttäen lähtöaineina sopivaa tiolia ja sopivaa epoksidia, jotka oli valmistettu, kuten edellä selostettiin sopivasta butenonista joko kuten esimerkissä 1 selostettiin tai menetelmällä, joka on yleisesti selostettu julkaisussa Angewandte Chemie (kansainvälinen painos), 1973, Volume 12, sivu 845. Täten saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet:



R ³	R ⁴	R ¹⁰	Sp. (°C.)
Cl	Cl	etyyli	(öljy)
Cl	Cl	n-propyyli	(öljy)
Cl	CN	n-butyli	(öljy)

	R ³	R ⁴	R ¹⁰	Sp. (°C.)
	Cl	Cl	allyyli	(öljy)
	Cl	Cl	4-fluorifenyyli	(öljy)
5	H	CN	4-fluorifenyyli	(öljy)
	Cl	CN	4-fluorifenyyli	110
	Cl	Cl	4-kloorifenyyli	(öljy)
	Cl	Cl	4-nitrofenyyli	(öljy)
	Cl	Cl	3-metyylitiofenyyli	(öljy)
10	Cl	CN	3-metyylitiofenyyli	77
	CF ₃	CN	3-metyylitiofenyyli	109
	Cl	CN	4-metyylitiofenyyli	73
	CF ₃	CN	4-metyylitiofenyyli	(öljy)
	Cl	Cl	3-metyylisulfonyylifenyyli	(öljy)
15	CF ₃	CN	3-metyylisulfonyylifenyyli	58
	CF ₃	CN	4-dimetyyliaminofenyyli	110-111
	Cl	Cl	4-asetamidofenyyli	55
	CF ₃	CN	4-asetamidofenyyli	58-61
	Cl	Cl	4-karboksiamidofenyyli	(öljy)
20	CF ₃	CN	4-karboksiamidofenyyli	(öljy)
	CF ₃	CN	2-pyridyyli	(öljy)
	H	CN	2-pyridyyli	(öljy)
	CF ₃	CN	3-pyridyyli	(öljy)
	Cl	Cl	3-pyridyyli	164
25	Cl	Cl	4-pyridyyli	168
	CF ₃	Cl	4-pyridyyli	191
	CF ₃	CN	4-pyridyyli	193-195
	Cl	F	4-pyridyyli	142
30	Cl	Cl	2-kinolyyli	148
	Cl	Cl	4-kinolyyli	126
	CF ₃	CN	8-kinolyyli	78
	Cl	Cl	2-metyyli-4-kinolyyli	172
	Cl	Cl	7-kloori-4-kinolyyli	191
35	CF ₃	CN	7-kloori-4-kinolyyli	(öljy)

	R ³	R ⁴	R ¹⁰	Sp. (°C.)
5	Cl	Cl	7-trifluorimetyyli-4-kinolyyli	135
	Cl	CN	7-trifluorimetyyli-4-kinolyyli	181-184
10	CF ₃	Cl	7-trifluorimetyyli-4-kinolyyli	156
	CF ₃	CN	7-trifluorimetyyli-4-kinolyyli	156
15	Cl	Cl	2-imidatsolyyli	141
	CF ₃	CN	2-imidatsolyyli	(öljy)
	CF ₃	F	2-imidatsolyyli	(öljy)
20	CF ₃	F	1-metyyli-2-imidatsolyyli	(öljy)
	Cl	Cl	1-metyyli-2-imidatsolyyli	100
	CF ₃	CN	1-metyyli-2-imidatsolyyli	108
25	Cl	Cl	2-tiatsolyyli	(öljy)
	CF ₃	F	2-tiatsolyyli	(öljy)
	CF ₃	CN	2-tiatsolyyli	(öljy)
30	Cl	F	2-tiatsolyyli	(öljy)
	Cl	Cl	1,2,4-triatsol-3-yyli	72
	Cl	Cl	2-pyrimidinyyli	94
35	Cl	F	2-pyrimidinyyli	(öljy)
	CF ₃	F	2-pyrimidinyyli	(öljy)
	CF ₃	CN	2-pyrimidinyyli	(öljy)
40	Cl	Cl	4-metyyli-2-pyrimidinyyli	89
	CF ₃	CN	4-metyyli-2-pyrimidinyyli	(öljy)
	Cl	Cl	4-hydroksi-2-pyrimidinyyli	96
45	CF ₃	CN	4-hydroksi-2-pyrimidinyyli	(öljy)
	Cl	Cl	4-amino-2-pyrimidinyyli	119
	CF ₃	CN	4-amino-2-pyrimidinyyli	(öljy)
50	CF ₃	CN	4,6-dimetyyli-2-pyrimidinyyli	(öljy)
	Cl	Cl	purin-6-yyli	146

	R ³	R ⁴	R ¹⁰	Sp. (°C.)
	CF ₃	CN	purin-6-yyli	110
5	CF ₃	CN	1H-pyratsoli[3,4-d]pyrimi-	208
			din-4-yyli	
	Cl	Cl	2-kloori-6-metoksi-	211
			akridin-9-yyli	
	Cl	Cl	2-amino-6-purinyyli	162
10	Cl	Cl	4,6-dimerkapto-1,3,5-	240 (hajoa)
			triatsin-2-yyli	
	Cl	Cl	bentsimidatsoli[1,2-c]-	198
			kinatsolin-6-yyli	
	CF ₃	CN	4-amino-2-pyrimidinyyli	(öljy)
15				

Esimerkki 4

Magnesiumkloridia (0,4 g) lisättiin liuokseen, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,2-epoksi-2-trifluorimetyyli-

20 but-trans-3-eeniä (esimerkki 3; 0,25 g) dietyylieetterissä (10 ml) ja suspensiota sekoitettiin laboratoriolämpötilassa neljä päivää. Lisättiin metanolia (0,5 ml) ja seosta sekoitettiin kaksi päivää ja kaadettiin sitten veteen. Seos uutettiin metyleenikloridilla ja uute pestiin vedellä ja sit-

25 ten kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografialla piihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja metyleenikloridin 4:1, tilavuus/tilavuus-seosta. Täten saatiin 1-kloori-4-(3,4-dikloorifenyyli)-

30 2-trifluorimetyyli-but-trans-3-en-2-oli, sp. 64°C.

Esimerkki 5

Seosta, jossa oli 1-(3,4-dikloorifenyyli)-4,4,4-trifluori-3-trifluorimetyyli-butaani-1,3-diolia (10,0 g) ja

35 p-tolueenisulfonihappoa (2,0 g), kuumennettiin 140°C:ssa 15 minuuttia, jäähdytettiin laboratoriolämpötilaan ja

jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Etyyliasetatti-
kerros pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbo-
naattiliuoksella ja sitten kyllästetyllä vesipitoisella
natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla
5 ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puh-
distettiin kromatografialla piihappogeelipylväällä käyttäen
eluenttina petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja metyleeniklori-
din 9:1, tilavuus/tilavuus-seosta ja täten saatiin 4-(3,4-
dikloorifenyyli)-1,1,1-trifluori-2-trifluorimetyylibut-trans-
10 3-en-2-oli öljynä.

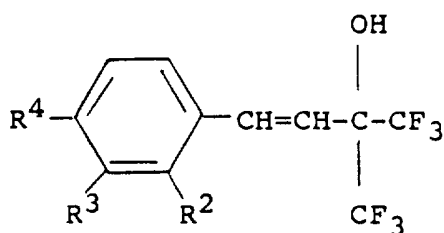
Lähtöainena käytetty butaani-1,3-dioli saatiin seu-
raavasti:

Liuos, jossa oli 3,4-diklooriasetofenonia (5,0 g)
tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin tiputtaen sekoituk-
15 senalaiseen liuokseen, jossa oli litium-di-isopropyliami-
dia (valmistettu n-butyylilitiumista [19,8 ml 1,6-moolista
liuosta heksaanissa] ja di-isopropyliamiinia (4,3 ml) tet-
rahydrofuraanissa (200 ml), 10 minuutin aikana 0°C:ssa), jo-
ka jäähdytettiin -78°C:seen ja seosta sekoitettiin -78°C:ssa
20 30 minuuttia ja sitten -50°C:ssa 45 minuuttia ja jäähdytet-
tiin sitten uudelleen -78°C:seen. Vedetöntä heksafluoriase-
tonia (10 ml, kehitetty käsittelemällä seskvihydraattia vä-
kevällä rikkihapolla) tislattiin seokseen, jota sitten se-
koitettiin yksi tunti -78°C:ssa. Lisättiin metanolia (10 ml)
25 ja kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridiliuosta (50 ml),
seoksen annettiin lämmetä laboratoriolämpötilaan ja kaadet-
tiin sitten veteen (250 ml) ja seosta uutettiin dietyylieet-
terillä. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natrium-
kloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haih-
30 dutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja täten saatiin
1-(3,4-dikloorifenyyli)-4,4,4-trifluori-3-hydroksi-3-tri-
fluorimetyylibutan-1-oni öljynä, joka käytettiin ilman enem-
pää puhdistamista.

Natriumboorihydridiä (3,2 g) lisättiin annoksittain
35 15 minuutin aikana sekoituksenalaiseen edellä esitetyn yh-
disteen koko saadun määrän liuokseen etanolissa (200 ml),

joka sitten jäähdytettiin 0°C:seen ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa yksi tunti. Lisättiin väkevää vesipitoista kloorivetyhappoa seoksen neutraloimiseksi, etanoli poistettiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja jäännös jaettiin dietyylieetterin ja veden kesken. Eetterinen kerros pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja siten saatiin jäännös 1-(3,4-dikloorifenyyli)-4,4,4-trifluori-3-trifluorimetyyli-1,3-dioli, joka käytettiin ilman enempää puhdistamista.

Edellä selostettu menetelmä toistettiin käyttäen sopivaa asetofenonia alkulähtöaineena ja siten saatiin yhdisteet, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa:



20

25

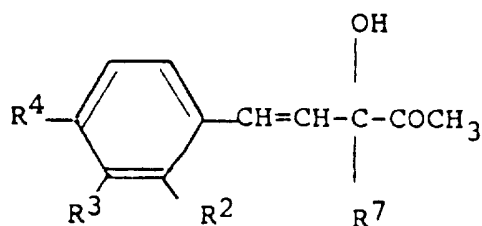
R ²	R ³	R ⁴	Sp. (°C.)
H	H	Cl	(öljy)
H	H	CN	115-117
H	Cl	H	(öljy)
Cl	H	Cl	(öljy)

Edellä selostettu menetelmä toistettiin käyttäen 3,4-diklooripropiofenonia 3,4-diklooriasetofenonin asemesta alkulähtöaineena. Täten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1,1,1-trifluori-3-metyyli-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-en-2-oli
5 öljynä.

Esimerkki 6

Liuos, jossa oli 1-(3,4-dikloorifenyyli)-3-trifluorimetyylipent-trans-1-en-4-yn-3-olia (esimerkki 2; 0,8 g) metanolissa (5 ml), lisättiin sekoituksenalaiseen merkurioksidin
10 (0,6 g) liuokseen 4-%:isessa, paino/tilavuus, vesipitoisessa rikkihapossa (50 ml), joka oli kuumennettu 60°C:seen ja seosta sekoitettiin 60°C:ssa 30 minuuttia, jäähdytettiin laboratoriolämpötilaan ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella,
15 kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alen-
netussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) 3:2, tilavuus/tilavuus-seosta. Täten saatiin 5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-3-tri-
20 fluorimetyylipent-trans-4-en-2-oni öljynä.

Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen lähtöaineena sopivaa esimerkissä 2 tai esimerkissä 8 selostettua pentenynolia ja täten saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet:



	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷	Sp. (°C.)
	H	H	CN	CF ₃	(öljy)
5	H	CN	H	CF ₃	88-89
	H	Cl	F	CF ₃	(öljy)
	F	H	F	CF ₃	(öljy)
	H	Cl	CN	CF ₃	104-105
	H	CF ₃	H	CF ₃	61-63
10	H	F	CN	CF ₃	75,5-76,5
	H	CN	Cl	CF ₃	(öljy)
	H	CF ₃	F	CF ₃	(öljy)
	H	CF ₃	Cl	CF ₃	(öljy)
	H	CF ₃	NO ₂	CF ₃	94-95
15	H	CF ₃	CN	CF ₃	96
	H	Cl	Cl	CH ₂ Cl	(öljy)
	(4,5-diklooritien-2-yyli)			CF ₃	(öljy)*
	(6-klooripyrid-3-yyli)			CF ₃	(öljy)*
20					

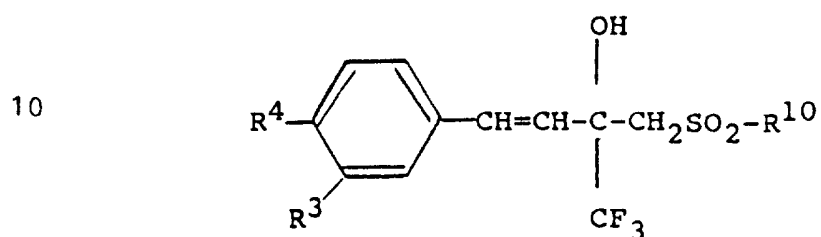
*2-R²-3-R³-4-R⁴-fenyyliiryhmä korvataan nimetyllä heterosykylyliiryhmällä.

Esimerkki 7

- 25 Kaliumperoksimonosulfaatin (1,9 g) liuos vedessä (14 ml) lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-2-yyli)-2-trifluorime-tyylibut-trans-3-en-2-olia (esimerkki 3; 0,4 g) metanolissa (14 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 16
- 30 tuntia, laimennettiin vedellä (20 ml) ja uutettiin etyyli-asetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella nat-riumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös puh-distettiin kromatografialla piihappogeelipylväällä käyttäen
- 35 petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja etyyliasetaatin 7:3,

tilavuus/tilavuus-seosta eluenttina. Täten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-2-yyლისulfonyyli)-2-trifluorime-tyylibut-trans-3-en-2-oli kumina.

Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen läh-
5 töaineena sopivaa esimerkissä 3 selostettua tioyhdistettä ja siten saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet:



15

	R ³	R ⁴	R ¹⁰	Sp. (°C.)
20	Cl	Cl	etyyli	88
	Cl	Cl	n-propyyli	102
	Cl	Cl	allyyli	87
	Cl	Cl	4-fluorifenyyli	165
25	H	CN	4-fluorifenyyli	(öljy)
	Cl	Cl	4-kloorifenyyli	133
	Cl	Cl	4-nitrofenyyli	201
	H	CN	2-pyridyyli	(öljy)
	Cl	Cl	2-tiatsolyyli	81
30	Cl	F	2-tiatsolyyli	(öljy)
	Cl	Cl	3-metyylisulfonyyli-fenyyli	88
	Cl	CN	3-metyylisulfonyyli-fenyyli	95
35				

	R ³	R ⁴	R ¹⁰	Sp. (°C.)
5	Cl	CN	4-metyylisulfonyyli-fenyyli	172
	Cl	Cl	7-trifluorimetyyli-kinol-4-yyli	187
	Cl	Cl	2-kloori-6-metoksi-akridin-9-yyli	262
10	Cl	Cl	pyrid-4-yyli*	161
	Cl	F	pyrid-4-yyli*	148

- 15 *Edellä selostetuissa olosuhteissa hapettuminen pysähtyi sulfoksidivaiheessa ja näillä kahdella yhdisteellä on ryhmä $-\text{CH}_2\text{SOR}^{10} - \text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^{10}$:n tilalla.

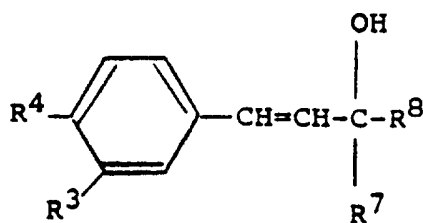
Esimerkki 8

- Liuos, jossa oli s-butyylilitiumia (8,6 ml 1,3-moolista liuosta sykloheksaanissa) lisättiin tiputtaen sekoitus-
- 20 senalaiseen suspensioon, jossa oli metyyli-trifenyyli-fosfori-
niumbromidia (2,0 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml), joka oli
jäähdytetty -78°C :seen, argonatmosfäärissä ja seosta sekoitettiin -78°C :ssa yksi tunti, laboratoriolämpötilassa kolme
- 25 tuntia ja jäähdytettiin sitten takaisin -78°C :seen. Lisättiin tiputtaen trifluoriasetonia (0,5 ml), seosta sekoitettiin 15 minuuttia, lisättiin n-butyylilitiumia (3,8 ml 1,6-moolista liuosta heksaanissa) ja seosta sekoitettiin vielä 15 minuuttia edelleen -78°C :ssa. Liuos, jossa oli 3-kloori-
- 30 4-syaanibentsaldehydiä (0,95 g) tetrahydrofuraanissa (12 ml) lisättiin tiputtaen ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia -78°C :ssa, kaksi tuntia 0°C :ssa ja 12 tuntia laboratoriolämpötilassa. Lisättiin kyllästettyä vesipitoista natriumkloridiliuosta (20 ml), kerrokset erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin kahdesti dietyylieetterillä (25 ml:lla kummallakin kerralla). Yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin

ja haihdutettiin kuiviin ja jäämäöljy puhdistettiin äkkikromatografialla pihappogeelipylväällä käyttäen petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja etyyliasetaatin 3:1, tilavuus/tilavuus-seosta eluenttina. Saatu tuote kiteytettiin tolueeniin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) 1:1, tilavuus/tilavuus-seoksesta ja siten saatiin 4-(3-kloori-4-syaanifenyyli)-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-en-2-olia, sp. 88-92°C.

Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen 3-kloori-4-syaanibentsaldehydin asemesta sopivaa aldehydiä ja trifluoriasetonin asemesta sopivaa ketonia, jolla on kaava R^7COR^8 , lähtöaineina ja siten saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet:

15



20

25

30

R^3	R^4	R^7	R^8	sp. (°C.)	
Cl	NO ₂	CF ₃	CH ₃	(öljy)	
CF ₃	NO ₂	CF ₃	CH ₃	67-69	
CF ₃	Cl	CF ₃	CH ₃	(öljy)	
CF ₃	CN	CF ₃	CH ₃	112-115	
CH ₃ S	CN	CF ₃	CH ₃	113-115	
CH ₃ SO	CN	CF ₃	CH ₃	115-120	1
CH ₃ SO ₂	CN	CF ₃	CH ₃	107-108	2
CH ₃ O	CN	CF ₃	CH ₃	104-106	
(5-syaanitien-2-yyli)		CF ₃	CH ₃	(öljy)	3
(5-nitrotien-2-yyli)		CF ₃	CH ₃	(öljy)	3

	R ³	R ⁴	R ⁷	R ⁸	Sp. (°C.)	Huom.
5	(2-klooripyrid-4-yyli)		CF ₃	CH ₃	(öljy)	3
	(6-klooripyrid-3-yyli)		CF ₃	CH ₃	(öljy)	3
	Cl	Cl	CF ₃	C ₂ H ₅	(öljy)	
	CF ₃	Cl	CF ₃	C ₂ H ₅	(öljy)	
	CN	H	CF ₃	C ₂ H ₅	83-85	
10	H	CN	CF ₃	C ₂ H ₅	(öljy)	
	CH ₃	CN	CF ₃	C ₂ H ₅	87-88	
	F	CN	CF ₃	C ₂ H ₅	(öljy)	
	Cl	CN	CF ₃	C ₂ H ₅	106	
	Br	CN	CF ₃	C ₂ H ₅	(öljy)	
15	CF ₃	CN	CF ₃	C ₂ H ₅	120-121	
	CF ₃	CN	CF ₃	n-propyyli	139-140	
	CF ₃	CN	CF ₃	isopropyyli	99-101	
	CF ₃	CN	CF ₃	n-butyli	100-102	
	CF ₃	CN	CF ₃	n-heksyyli	84	
20	CF ₃	CN	CF ₃	syklopropyyli	119-120	
	CF ₃	CN	CF ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	116-118	
	CF ₃	CN	CF ₃	etyynyli	121-123	4
	Cl	CN	CF ₃	etyynyli	116-117	4
	CH ₃ O	CN	CF ₃	etyynyli	100-101	4
	Cl	NO ₂	CF ₃	etyynyli	(öljy)	4
	F	CN	CF ₃		92-94	4
	CF ₃	CN	C ₂ F ₅	CH ₃	106-107	
	Cl	F	CF ₃	isopropyyli	(öljy)	

25

Huomautus 1

Valmistettu hapettamalla vastaava yhdiste, jossa R³ on CH₃S (välittömästi edeltävä yhdiste taulukossa), natrium-metaperjodaatilla samanlaisella menetelmällä kuin EP-patentin nro 100 172 esimerkissä 5 selostettu.

30

Huomautus 2

Valmistettu hapettamalla vastaava yhdiste, jossa R³ on CH₃S, m-klooriperbentsoehapolla samanlaisella menetelmällä kuin EP-patentin nro 100 172 esimerkissä 6 selostettu.

Huomautus 3

3-R³-4-R⁴-fenyyli-ryhmä korvataan nimetyllä heterosyklisellä ryhmällä.

Huomautus 4

- 5 Käytetty ketonilähtöaine oli trifluorimetyyli-2-trimetyylisilyylietyynyliketoni (kp. 110-115°C), jolloin trimetyylisilyyli-ryhmä poistettiin, kuten huomautuksessa 5 esimerkkiin 2 selostettiin.

10 Lähtöaineina käytettyjä ketoneja valmistettiin yleisellä menetelmällä, joka on selostettu julkaisussa Journal of the Chemical Society, 1956, sivu 835. Syklopentyyli-trifluorimetyyliketonin kiehumapiste oli 118-120°C.

Esimerkki 9

- 15 Esimerkissä 3 esitetty menettely toistettiin, paitsi että pyridiini-2-tioli ja natriumhydridi korvattiin joko dimetyylisulfonilla ja n-butyylilitiumilla (kuten esimerkissä 1) tai asetonitriilillä ja litium-di-isopropyyliamidilla. Täten saatiin vastaavasti 5-(3,4-dikloorifenyyli)-1-metyylisulfonyyli-3-trifluorimetyylipent-trans-4-en-3-oli, sp. 71°C
- 20 ja 5-(3,4-dikloorifenyyli)-1-syaani-3-trifluorimetyylipent-trans-4-en-3-oli, sp. 68°C.

Esimerkki 10

- 25 Esimerkissä 3 selostettu menettely toistettiin, paitsi että lähtöaineena käytettiin asetamidia pyridiini-2-tiolin asemesta. Tuote puhdistettiin kromatografialla piihappogeelipylväällä käyttäen petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja etyyliasetaatin 3:2, tilavuus/tilavuus-seosta eluenttina ja siten saatiin N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-3-trifluorimetyylibut-trans-3-enyyli]asetamidi, sp. 94°C.

30 Esimerkki 11

- Esimerkissä 3 selostettu menettely toistettiin, paitsi että käytettiin väkevää vesipitoista ammoniakiliuosta pyridiini-2-tiolin ja natriumhydridin seoksen asemesta. Täten saatiin 1-amino-4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-trifluorimetyylibut-trans-3-en-2-oli, sp. 96°C.
- 35

Esimerkki 12

Pyridiiniä (0,053 g) ja metaanisulfonyylikloridia (0,05 ml) lisättiin peräkkäin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 1-amino-4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-trifluorimetyyli-trans-3-en-2-olia (esimerkki 11; 0,2 g) metyleenikloridissa (2 ml), ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja etyyliasetaatin 3:2, tilavuus/tilavuus-seosta ja täten saatiin N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-but-3-enyyli]metaanisulfoniamidi, sp. 151°C.

Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen metyyliklooriformiaattia metaanisulfonyylikloridin asemesta. Siten saatiin metyyli-N-[4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-but-3-enyyli]karbamaatti, sp. 132°C.

Esimerkki 13

Seosta, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-metyylisulfinyyli-1-metyylitio-2-trifluorimetyyli-but-3-en-2-olia (esimerkki 2; 0,3 g), trietyyliortoformiaattia (1,12 g), etanolia (5 ml) ja väkevää rikkihappoa (0,01 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä neljä tuntia, jäähdytettiin laboratoriolämpötilaan ja kaadettiin veteen (20 ml). Seosta uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin (5 ml), lisättiin 60-%:ista vesipitoista rikkihappoa (1 ml) ja liuos vapautettiin ilmasta ja kuumennettiin sitten palautusjäähdyttämällä argonatmosfäärissä yksi tunti. Lisättiin vettä (15 ml), seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin vedellä ja sitten kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) 3:2, tilavuus/

tilavuus-seosta. Siten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-en-1-oni öljynä.

Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen 6-(3,4-dikloorifenyyli)-3-metyylisulfinyyli-3-metyylitio-4-trifluori-metyyliheks-trans-5-en-4-olia (esimerkki 2) lähtöaineena ja siten saatiin 6-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-4-trifluorimetyyliheks-trans-5-en-3-oni öljynä.

Esimerkki 14

Liuos, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-en-1-onia (esimerkki 13; 0,8 g) etanolissa (5 ml), lisättiin tiputtaen sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli natriumboorihydridiä (0,3 g) etanolissa (5 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa kaksi tuntia, tehtiin happameksi vesipitoisella 2N-kloorivetyhappolla (1 ml) ja kaadettiin veteen (20 ml). Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti pihappogeelipylväällä käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja etyyliasetaatin 40:1, tilavuus/tilavuus-seosta. Täten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-eeni-1,2-dioli, sp. 162°C.

Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen joko 5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-trifluorimetyylipent-trans-4-en-2-onia (esimerkki 6) tai 6-(3,4-dikloorifenyyli)-4-hydroksi-4-trifluorimetyyliheks-trans-5-en-3-onia (esimerkki 13) lähtöaineina ja saatiin vastaavasti 5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-trifluorimetyylipent-trans-4-eeni-2,3-dioli, sp. 65°C ja 6-(3,4-dikloorifenyyli)-4-trifluorimetyyliheks-trans-5-eeni-3,4-dioli, öljynä.

Esimerkki 15

Kaliumsyanidin ja 18-kruunu-6:n kompleksia (0,002 g) lisättiin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 1,1,1-trifluori-4-(3,4-dikloorifenyyli)but-trans-3-en-2-onia (esimerkki 1; 1 g) trimetyylisilyylisyanidissa (0,79 g) ja

seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa yksi tunti ja haihdutettiin sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännöksen liuos tetrahydrofuraanissa (2 ml) lisättiin kloorivedyn kyllästettyyn liuokseen metanolissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 17 tuntia ja kaadettiin sitten jääveteen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin vedellä ja sitten kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen eluentina metyleenikloridin ja etyyliasetaatin 20:3, tilavuus/tilavuus-seosta. Siten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-eeniamidi, sp. 149°C.

Esimerkki 16

Etikkahapon anhydridiä (0,2 g) ja pyridiiniä (0,15 g) lisättiin peräkkäin sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyyli-but-trans-3-eenihappoa (0,2 g) etyyliasetaatissa (5 ml), ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 17 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (5 ml), lisättiin pyridiiniä (0,1 g) ja tionyylikloridia (0,15 g) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa yksi tunti. Sitten seoksen läpi johdettiin monometyyliamiinikaasua, kunnes se oli kyllästynyt ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa yksi tunti ja kaadettiin sitten veteen. Seos uutettiin metyleenikloridilla ja uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Vesipitoista 2N-natriumhydroksidiliuosta (0,2 ml) lisättiin jäännöksen sekoituksenalaiseen liuokseen etanolissa (5 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 90 minuuttia, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogee-

lipylväällä käyttäen eluenttina metyleenikloridin ja etyyliasetaatin 20:1, tilavuus/tilavuus-seosta. Täten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-N-metyyli-2-trifluorimetyylibut-trans-3-eeniamidia, sp. 165°C.

- 5 Edellä selostettu menettely toistettiin käyttäen dimetyyliamiinia monometyyliamiinin asemesta ja siten saatiin 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-N,N-dimetyyli-2-trifluorimetyylibut-trans-3-eeniamidi, sp. 168°C.

- 10 Lähtöaineena käytetty 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyylibut-trans-3-eenihappo saatiin seuraavasti:

- Väkevää rikkihappoa (1 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyylibut-trans-3-eeniamidia (esimerkki 15; 0,3 g) etanolissa
15 (20 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Vesipitoista 2N-natriumhydroksidiliuosta (0,7 ml) lisättiin jäännöksen sekoituksenalaiseen liuokseen etanolissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 17 tuntia ja kaadettiin sitten veteen. Seos pestiin etyyliasetaatilla ja vesipitoinen kerros tehtiin happameksi vesipitoisella 2N-kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Siten saatiin jäljelle jääneenä kiinteänä aineena 4-(3,4-dikloorifenyyli)-2-hydroksi-2-trifluorimetyylibut-trans-3-
20 eenihappoa, joka käytettiin ilman enempää puhdistamista.
30

Esimerkki 17

- t-butyylilitiumia (1,1 ml 1,8-moolista liuosta dietyylieetterissä) lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli trans-1-bromi-2-(3,4-dikloorifenyyli)syklopropania (0,53 g)
35 dietyylieetterin (18 ml) ja tetrahydrofuraanin (2 ml) seoksessa, joka pidettiin -100°C:ssa ja seosta sekoitettiin tässä

lämpötilassa yksi tunti. Liuos, jossa oli 1,1,1-trifluori-4-trimetyylisilylibut-3-yn-2-onia (0,39 g) tetrahydrofu-
raanissa (5 ml), lisättiin tiputtaen, seosta sekoitettiin
-100°C:ssa kaksi tuntia ja lisättiin metanolin (1 ml) ja
5 vesipitoisen 2N-kloorivetyhapon (1 ml) seos. Seoksen an-
nettiin lämmetä laboratoriolämpötilaan ja kaadettiin veteen
ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kylläste-
tyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin
magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa
10 paineessa. Tetra-n-butyylimmoniumfluoridia (0,16 g) lisät-
tiin jäännöksen sekoituksenalaiseen liuokseen tetrahydrofu-
raanissa (25 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpöti-
lassa neljä tuntia, laimennettiin vedellä (100 ml) ja uutet-
tiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kyllästetyllä vesipi-
15 toisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsul-
faatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa.
Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipyl-
vällä käyttäen eluenttina petrolieetterin (kp. 60-80°C) ja
metyleenikloridin 11:9, tilavuus/tilavuus-seosta. Siten saa-
20 tiin 2-[2-(3,4-dikloorifenyyli)syklopropyyli]-1,1,1-trifluo-
ribut-3-yn-2-oli öljynä.

Lähtöaineena käytetty syklopropani saatiin seuraa-
vasti:

kalium-t-butoksidia (5,1 g) lisättiin sekoituksen-
25 alaiseen seokseen, jossa oli 3,4-dikloorifenyylietyleeniä
(6,1 g), bromoformia (8,9 g) ja petrolieetteriä (kp. 60-
80°C; 100 ml), joka oli jäädytetty -30°C:seen ja seosta
sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia, sitten labora-
toriolämpötilassa 17 tuntia ja kaadettiin sitten veteen.
30 Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin kylläste-
tyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin
magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa
paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappo-
geelipylvällä käyttäen eluenttina petrolieetteriä (kp.
35 40-60°C) ja täten saatiin 1,1-dibromi-2-(3,4-dikloorifenyy-
li)syklopropani öljynä.

n-butyylim-litiumia (14,7 ml 1,6-moolista liuosta heksaanissa) lisättiin tiputtaen edellä saadun syklopropanin (8,1 g) sekoituksenalaiseen liuokseen tetrahydrofuraanissa (100 ml), joka pidettiin -100°C :ssa ja seosta sekoitettiin
5 tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Lisättiin metanolin (2,5 ml) ja vesipitoisen 2N-kloorivetyhapon (2,5 ml) seos ja seoksen annettiin lämmitä laboratoriolämpötilaan ja kaadettiin sitten veteen. Seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelipylväällä käyttäen petrolieetteriä (kp. 40-
60 $^{\circ}\text{C}$) eluenttina. Siten saatiin trans-1-bromi-2-(3,4-dikloorifenyyli)syklopropani, öljynä, joka käytettiin ilman enempää puhdistamista.
15

Esimerkki 18

Seosta, jossa oli 4-jodi-2-trifluorimetyylim-bentsonitriiliä (1,65 g), bis(trifenyylifosfiini)palladium (II)kloridia (0,07 g), kuprojodidia (0,01 g), 1-metyylisulfonyyli-
20 2-trifluorimetyylim-but-3-yn-2-olia (1,2 g) ja dietyyliamiinia (25 ml), sekoitettiin laboratoriolämpötilassa argonatmosfäärissä neljä tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös puhdistettiin äkki-kromatografialla piihappogeeli (Merck 9385) -pylväällä käyttäen eluenttina etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80 $^{\circ}\text{C}$) 1:1, tilavuus/tilavuus-seosta ja tuote kiteytettiin petrolieetterin (kp. 60-80 $^{\circ}\text{C}$) ja etyyliasetaatin 4:1, tilavuus/tilavuus-seoksesta. Siten saatiin
25 4-(4-syaani-3-trifluorimetyylim-fenyyli)-1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyylim-but-3-yn-2-oli, sp. 134-136 $^{\circ}\text{C}$.

30 Lähtöaineena käytetty 1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyylim-but-3-yn-2-oli saatiin seuraavasti:

n-butyylim-litiumia (10,6 ml 1,6-moolista liuosta heksaanissa) lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli dimetyylisulfonia (1,6 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja joka
35 pidettiin -20°C :ssa argonatmosfäärissä ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa yksi tunti ja jäähdytettiin sitten

-78°C:seen. 1,1,1-trifluori-4-trimetyylisilylibut-3-yn-2-onin (3,0 g) liuos tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin tiputtaen ja seosta sekoitettiin -78°C:ssa 90 minuuttia. Lisättiin vettä (0,5 ml) ja seoksen annettiin lämmetä laboratoriolämpötilaan ja haihdutettiin sitten kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin äkki-kromatografialla piihappogeeli (Merck 9385) -pylväällä käyttäen eluenttina etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) 1:1, tilavuus/tilavuus-seosta. Siten saatiin 1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyyli-4-trifluorimetyylisilylibut-3-yn-2-oli, sp. 61-64°C.

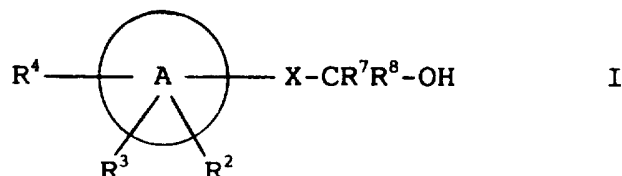
Kaliumhydroksidin (0,5 g) liuos vedessä (0,5 ml) lisättiin edellä saadun yhdisteen (1,5 g) sekoituksenalaiseseen liuokseen metanolissa (10 ml) ja seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 10 minuuttia ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös saatettiin äkki-kromatografiaan piihappogeeli (Merck 9385) -pylväällä käyttäen eluenttina etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) 1:1 tilavuus/tilavuus-seosta. Tuote kiteytettiin tolueenista ja siten saatiin 1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyylilibut-3-yn-2-oli, sp. 89-91°C.

Esimerkki 19

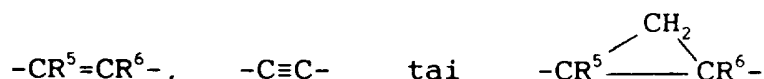
Liuosta, jossa oli 4-(4-syaani-3-trifluorimetyylifenyyli)-1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyylilibut-3-yn-2-olia (esimerkki 18; 0,5 g) ja kaliumhydroksidia (0,015 g) metanolissa (20 ml), ravisteltiin 5-%:isen palladium/hiilikatalyytin kanssa (0,025 g) vetyatmosfäärissä laboratoriolämpötilassa, kunnes vedyn vastaanotto loppui. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin tolueenista. Siten saatiin 4-(4-syaani-3-trifluorimetyylifenyyli)-1-metyylisulfonyyli-2-trifluorimetyylilibut-cis-3-en-2-oli, sp. 124-125°C.

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I)

5



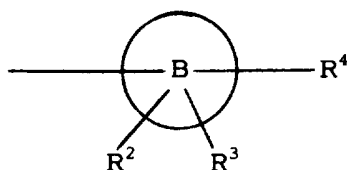
10 jossa X :llä on kaava



15 rengas A on fenyyli, pyridyyli, kinolyyli tai tienyyli;
R², R³ ja R⁴, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia,
ovat jokainen elektroneja puoleensa vetävä substituentti,
joka on valittu ryhmästä halogeeni, nitro, syaani ja tri-
fluorimetyyli ja alkyylitio, alkyylisulfinyyli ja alkyylisulfonyyli, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia,
20 tai jokainen on vety tai alkyyli, alkoksi tai dialkyylia-
amino, joissa on korkeintaan 6 hiiliatomia, edellyttäen,
että kun rengas A on fenyyli, ainakin yksi radikaaleista
R², R³ ja R⁴ on elektroneja puoleensa vetävä substituentti;
R⁵ ja R⁶, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkit-
25 sevät vetyä tai alkyylia, jossa on korkeintaan 6 hiiliato-
mia;
R⁷ on halogeenialkyyli, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia;
ja
R⁸ on karbamoyyli, alkyyli, sykloalkyyli, alkenyyli, alky-
30 nyyli, halogeenialkyyli, halogeenialkenyyli, halogeeni-
alkynyyli tai alkanoyyli, joissa kussakin on korkeintaan 6
hiiliatomia, tai alkyylikarbamoyyli tai dialkyylikarbamo-
yyli, joissa kussakin alkyylissä on korkeintaan 6 hiili-
atomia, tai R⁸ on alkyyli tai alkenyyli, joissa kummas-
35 sakin on korkeintaan 6 hiiliatomia ja joilla on yksi tai

usempia substituentteja, jotka on valittu ryhmästä syaani, karbamoyyli, amino ja hydroksi, alkanoyyli, alkoksi, alkyyllitio, alkenyyllitio, alkyyylisulfinyyli, alkenyyylisulfinyyli, alkyyylisulfonyyli, alkenyyylisulfonyyli, alkanoyyli-amino, alkoksikarbonyyliamino ja alkyyylisulfoniamido, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia, ja dialkyyylisulfamoyyli, jonka kummassakin alkyyylissä on korkeintaan 6 hiiliatomia, aryyli, aryyllitio, aryyylisulfinyyli ja aryyylisulfonyyli, joissa aryyyliryhmä on fenyyli, tolyyli, fluorifenyyli, kloorifenyyli, nitrofenyyli, metyyllitiofenyyli, metyyylisulfonyylifenyyli, karbamoyylifenyyli, asetamidofenyyli tai dimetyyliaminofenyyli, ja heterosyklyyllitio, heterosyklyylisulfinyyli ja heterosyklyylisulfonyyli; jolloin R^8 :ssa oleva heterosyklinen radikaali on 5- tai 6-jäseninen heterosykli, joka sisältää 1, 2 tai 3 heteroatomia, joista kukin on typpi tai rikki, ja joka heterosykli on yksittäinen rengas tai fuusioitunut yhteen tai kahteen fenyylirenkaaseen tai toiseen edellä määritellyyn heterosykkliseen renkaaseen ja joka heterosykli on substituoinaton tai substituoitu edellä määritellyillä radikaaleilla R^2 , R^3 ja R^4 tai siinä voi myös olla yksi tai useampi hydroksi-, merkaptto- tai aminosubstituentti, tai R^8 :lla on kaava

25



30

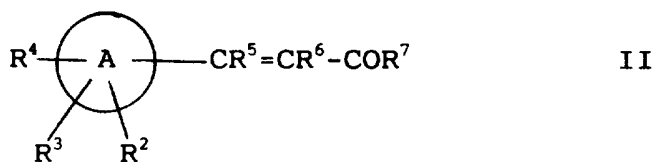
jossa rengas B on fenyyli ja jossa radikaaleilla R^2 , R^3 ja R^4 on mikä tahansa edellä esitetyistä merkityksistä, tai B on pyridyyli tai tiatsolyyli, joka on substituoinaton tai substituoitu halogeeni- tai trifluorimetyylisubstituentilla, tai 1,3-ditian-2-yyli,

35

t u n n e t t u siitä, että

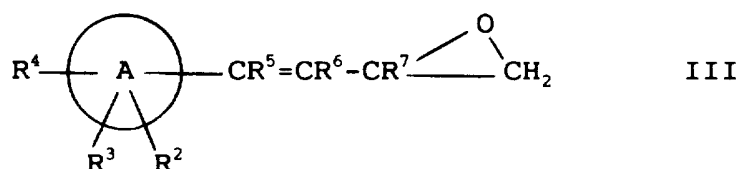
a) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on $-CR^5=CR^6-$,

saatetaan yhdiste, jolla on kaava (II)



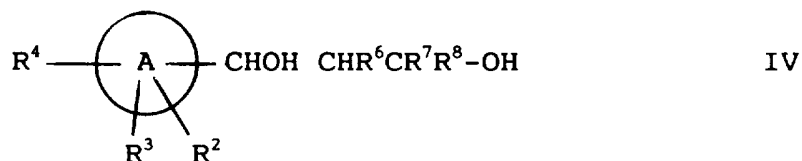
jossa A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan organometalliyhdisteen kanssa, jolla on kaava R⁸-M, jossa R⁸ tarkoittaa samaa kuin edellä ja M on metallinen ryhmä; tai

b) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on -CR⁵=CR⁶- ja R⁸:lla on kaava -CH₂R⁹, saatetaan epoksidi, jolla on kaava (III)



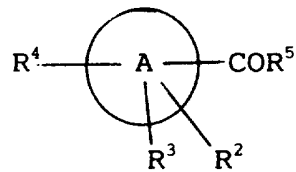
jossa A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja R⁷ tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R⁹-H, jossa R⁹ on sellainen, että -CH₂R⁹:lle saadaan merkitys, joka edellä esitettiin R⁸:lle; tai

c) alkeenin valmistamiseksi, jossa R⁵ on vety ja X on -CH=CR⁶-, dehydratoidaan yhdiste, jolla on kaava (IV)



jossa A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ ja R⁸ tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

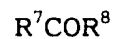
d) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on -CR⁵=CR⁶-, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (V)



V

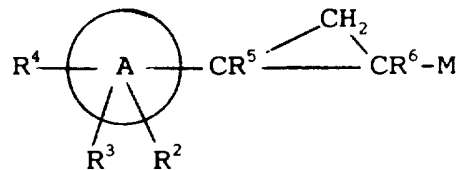
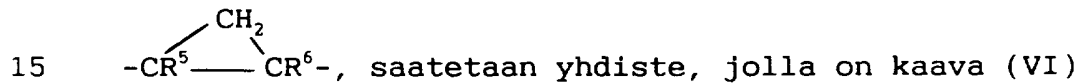
5

jossa A, R², R³, R⁴ ja R⁵ tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



10

jossa R⁷ ja R⁸ tarkoittavat samaa kuin edellä; tai
e) sykloalkyleenijohdannaisen valmistamiseksi, jossa X on

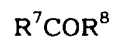


VI

20

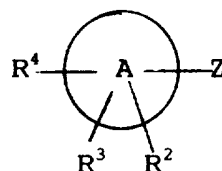
jossa A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ja M tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

25



jossa R⁷ ja R⁸ tarkoittavat samaa kuin edellä; tai
f) alkyynin valmistamiseksi, jossa X on $-\text{C}\equiv\text{C}-$, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (VII)

30



VII

35

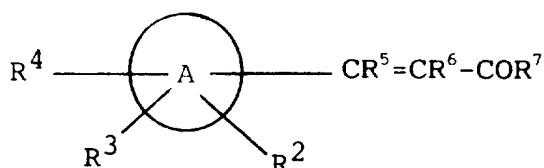
jossa A, R², R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z on

korvautuva ryhmä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



- 5 jossa R^7 ja R^8 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai
 g) alkeenin valmistamiseksi, jossa X on $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$ ja R^8 on karbamoyyli, saatetaan yhdiste, jolla on kaava (II)

10



II

15

jossa A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ja R^7 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan trialkyyilisilyylisyanidin kanssa, jonka jokaisessa alkyyliässä on korkeintaan 6 hiiliatomia, ja hydrolysoidaan näin saatu syanidi tavanomaisella tavalla; minkä jälkeen yhdiste, jossa X on $-\text{C}\equiv\text{C}-$, voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa X on $-\text{CH}=\text{CH}-$; ja minkä jälkeen

20

i) yhdiste, jossa R^8 :lla on amino-substituentti, voidaan asyloida antamaan vastaava yhdiste, jossa R^8 :lla on alkanoyyliamino-, alkoksikarbonyyliamino- tai alkyyლისulfoniamido-substituentti;

25

ii) yhdiste, jossa R^8 on alkyyli, joka sisältää alkyyli- ja alkyyლისulfinyyli-substituentin samalla hiiliatomilla, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa tämä hiiliatomi on karbonyyliryhmä;

30

iii) yhdiste, jossa R^8 on alkanoyyli tai on alkyyli, joka on substituoitu alkanoyylillä, voidaan pelkistää vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^8 on hydroksialkyyli; tai

iv) yhdiste, jossa R^8 on alkynyyli, voidaan muuttaa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^8 on alkanoyyli, hydratoimalla tavanomaisin menetelmin; tai

35

v) yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^4 ja substituentti R^8 :ssa on alkyyლისulfinyyli tai

alkyyylisulfonyyli tai substituentti R^8 :ssa on alkenyyylisulfonyyli, aryyylisulfonyyli, alkenyyylisulfonyyli, aryyylisulfonyyli, heterosyklyylisulfonyyli tai heterosyklyylisulfonyyli, voidaan valmistaa hapettamalla vastaava yhdiste, jossa yksi tai useampi radikaaleista R^2 , R^3 , R^4 ja substituentti R^8 :ssa on vastaavasti alkyyylitio, alkenyyylitio, aryyylitio tai heterosyklyylitio, tai

vi) yhdiste, jossa R^8 on karbamoyyli, voidaan hydrolysoida vastaavaksi yhdisteeksi, jossa R^8 on karboksi, joka yhdiste voidaan muuttaa tavanomaisella amidoinnilla yhdisteeksi, jossa R^8 on alkyylikarbamoyyli tai dialkyylikarbamoyyli, joissa kussakin alkyyylissä on korkeintaan 6 hiiliatomia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X on $-CR^5=CR^6-$, rengas A on fenyyli, 1 tai 2 (samanlaisia tai erilaisia) radikaaleista R^2 , R^3 ja R^4 on fluori, kloori, syaani, trifluorimetyyli tai nitro, jolloin muut radikaaleista R^2 , R^3 ja R^4 ovat vety, R^5 ja R^6 ovat kumpikin vety, R^7 on trifluorimetyyli, pentafluorietyyli, heptafluoripropyli, kloorimetyyli tai dikloorimetyyli, R^8 on metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyli, n-butyli, syklopropyyli, syklopentyli, trifluorimetyyli, kloorimetyyli, dikloorimetyyli, etynyli, kloorietynyli, asetyyli tai propionyyli tai on metyleeni $(-CH_2)-$, joka on substituoitu syaanilla, hydroksilla, karbamoyylillä, formyylillä, asetyyllillä, alkyyylitiolla, alkenyyylitiolla, alkyyylisulfonyyllillä tai alkenyyylisulfonyyllillä, joissa kussakin on korkeintaan 6 hiiliatomia, fenyyylitiolla tai fenyyylisulfonyyllillä, joka itse on substituoimaton tai jolla on fluori-, kloori-, nitro-, karbamoyyli-, asetamido-, metyyylitio- tai metyyylisulfonyylisubstituentti tai sillä on kaava $-CH_2SR^9$, jossa R^9 on pyridyyli, kinolyyli, pyrimidinyli, purinyli, pyratsolipyrimidinyli, tiatsolyyli, imidatsolyyli tai triatsolyyli, joista jokainen on substituoimaton tai on hydroksi-, merkapto-,

amino-, kloori-, trifluorimetyyli- tai metyyli-substituoitu, ja $-CR^5=CR^6$ -ryhmä on trans-konfiguraatiossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 tunnettu siitä, että X on trans-CH=CH-, rengas A
 5 on 3,4-dikloorifenyyli, 3-kloori-4-syaanifenyyli, 3-kloori-4-fluorifenyyli, 4-kloori-4-syaanifenyyli, 3-kloori-4-fluorifenyyli, 4-kloori-3-trifluorimetyylifenyyli, 4-syaanifenyyli, 4-syaani-3-fluorifenyyli, 4-syaani-3-trifluorimetyylifenyyli tai 4-fluori-3-trifluorimetyylifenyyli, R^7
 10 on trifluorimetyyli ja R^8 on etyyli, etynyyli, syaanime-
 tyyli, 1-syaanietyyli, asetyyli, metyyli-sulfonyylimet-
 tyyli, p-metyyli-sulfonyylifenyyli-sulfonyylimet-
 tyyli tai pyrid-2-yyli-sulfonyylimet-
 tyyli tai sillä on kaava $-CH_2SR^9$,
 jossa R^9 on m-metyyli-tiofenyyli, pyrid-4-yyli, pyrimid-2-
 15 yyli, 4,6-dimetyylipyrimid-2-yyli, purin-6-yyli, 1H-pyr-
 atsoli[3,4-d]pyrimidin-4-yyli, imidatsol-2-yyli, 1-
 metyyli-imidatsol-2-yyli, 7-kloorikinolin-4-yyli tai 7-
 trifluorimetyylikinolin-4-yyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 20 tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
 valittu ryhmästä:
 5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-3-trifluorimetyylipent-
 trans-4-en-2-oni;
 5-(3,4-dikloorifenyyli)- ja 5-(4-syaani-3-trifluorimetyy-
 25 lifenyyli)-3-trifluorimetyylipent-trans-4-en-1-yn-3-oli;
 5-(4-syaanifenyyli)- ja 5-(4-syaani-3-trifluorimetyylife-
 nyyli)-3-hydroksi-3-trifluorimetyyli-pent-trans-4-eeninit-
 riili;
 4-(3-kloori-4-fluorifenyyli-, 4-syaanifenyyli-, 4-syaani-
 30 3-trifluorimetyylifenyyli-, 4-kloori-3-trifluorimetyylife-
 nyyli- ja 4-fluori-3-trifluorimetyylifenyyli)-1-metyyli-
 sulfonyyli-2-trifluorimetyylibut-trans-3-en-2-oli;
 5-(3,4-dikloorifenyyli)-3-hydroksi-2-metyyli-3-trifluori-
 metyyli-pent-trans-4-eeninitriili;
 35 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-4-yyli-tio)-2-trifluorime-

tyylibut-trans-3-en-2-oli;

4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrimidin-2-yylitio)-2-trifluorimetyylibut-trans-3-en-2-oli; ja

5 4-(3,4-dikloorifenyyli)-1-(pyrid-2-yylisulfonyyli)-2-trifluorimetyylibut-trans-3-en-2-oli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
valittu ryhmästä:

10 4-(4-syaani-3-trifluorimetyyllifenyyli)-1-(7-kloorikinolin-4-yylitio)-, 1-(7-trifluorimetyyllikinolin-4-yylitio)-, 1-(pyrimidin-2-yylitio)-, 1-(4,6-dimetyyllipyrimidin-2-yylitio)-, 1-(purin-6-yylitio)-, 1-(1H-pyratsol[3,4-d]pyrimidin-4-yylitio)-1-(imidatsol-2-yylitio)- ja 1-(1-metyylliimidatsol-2-yylitio)-2-trifluorimetyylibut-trans-4-en-2-oli;

15 5-(3,4-dikloorifenyyli)- ja 5-(4-syaani-3-trifluorimetyyllifenyyli)-3-trifluorimetyyllipent-trans-3-en-2-oli;

4-(3-kloori-4-syaanifenyyli)-1-(m-metyyllitiofenyyli)tio-2-trifluorimetyylibut-trans-3-en-2-oli; ja

20 4-(3-kloori-4-syaanifenyyli)-1-(p-metyyllisulfonyyllifenyyli)-2-trifluorimetyylibut-trans-3-en-2-oli.

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv förening med formeln (I)

$$\begin{array}{c} \text{R}^4 - \text{---} \text{A} \text{---} \text{X-CR}^7\text{R}^8\text{-OH} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{R}^3 \quad \text{R}^2 \end{array} \quad \text{I}$$
$$-\text{CR}^5=\text{CR}^6-, \quad -\text{C}\equiv\text{C}- \quad \text{eller} \quad \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CR}^5 \quad \text{---} \quad \text{CR}^6- \end{array}$$

15 R^2 , R^3 och R^4 , som kan vara samma eller olika, är vardera en elektronattraherande substituent som valts av gruppen halogen, nitro, cyan och trifluormetyl och alkyltio, alkylsulfinyl och alkylsulfonyl, var med högst 6 kolatomer, eller vardera är väte eller alkyl, alkoxi eller dialkylamino, vilka innehåller högst 6 kolatomer, förutsatt, att då

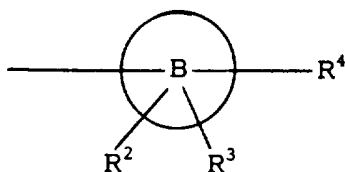
20 ring A är fenyl, är minst en av radikalerna R^2 , R^3 och R^4 en elektronattraherande substituent;

25 R⁷ är halogenalkyl med högst 6 kolatomer; och

R^b är karbamoyl, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl, halogenalkyl, halogenalkenyl, halogenalkynyl eller alkanoyl, var med högst 6 kolatomer, eller alkylkarbamoyl eller dialkylkarbamoyl, i vilka varje alkyl innehåller högst 6 kolatomer, eller R^b är alkyl eller alkenyl, vilka vardera innehåller högst 6 kolatomer och vilka har en eller flera substituenten som valts av gruppen cyan, karbamoyl, amino och hydroxi, alkanoyl, alkoxi, alkyltio, alkenyltio, alkylsulfinyl, alkenylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkenylsulfonyl, alkanoylamino, alkoxikarbonylamino och alkylsul-

fonamido, vilka alla innehåller högst 6 kolatomer, och dialkylsulfamoyl med högst 6 kolatomer i båda alkylgrupper, aryl, aryltio, arylsulfinyl och arylsulfonyl, i vilka arylgruppen är fenyl, tolyl, fluorfenyl, klorfenyl, nitrofenyl, metyltiofenyl, metylsulfonylfenyl, karbamoylfenyl, acetamidofenyl eller dimetylaminofenyl, och heterocyklyltio, heterocyklylsulfinyl och heterocyklylsulfonyl; varvid den heterocykliska radikalen i R^8 är en 5- eller 6-ledd heterocykel innehållande 1, 2 eller 3 heteroatomer, varav var och en är kväve eller svavel, och vilken heterocykel är en enskild ring eller fusionerad med en eller två fenytringar eller med en annan heterocyklisk ring som ovan definierats och vilken heterocykel är osubstituerad eller substituerad med ovan definierade radikaler R^2 , R^3 och R^4 eller den kan också ha en eller flera hydroxi-, merkapto- eller aminosubstituent, eller R^8 har formeln

20

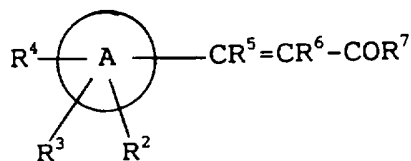


25

vari ring B är fenyl och vari radikalerna R^2 , R^3 och R^4 har vilken som helst av de ovan angivna betydelserna, eller B är pyridyl eller tiazolyl, som är osubstituerad eller substituerad med en halogen- eller trifluormetylsubstituent, eller 1,3-ditian-2-yl,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

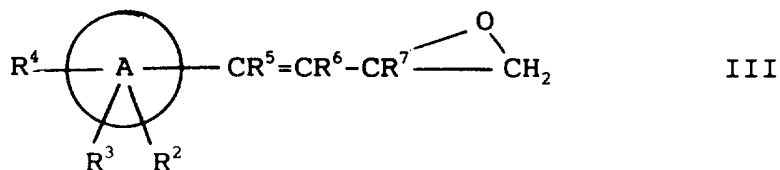
a) för framställning av en alken, vari X är $-CR^5=CR^6-$, omsätts en förening med formeln (II)



II

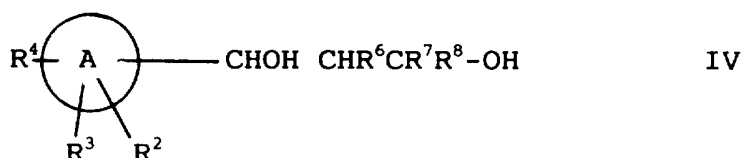
vari A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ och R⁷ betecknar samma som ovan, med en organometallförening med formeln R⁸-M, vari R⁸ betecknar samma som ovan och M är en metallisk grupp; eller

- 5 b) för framställning av en alken, vari X är -CR⁵=CR⁶- och R⁸ har formeln -CH₂R⁹, omsätts en epoxid med formeln (III)



vari A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ och R⁷ betecknar samma som ovan, med en förening med formeln R⁹-H, vari R⁹ är sådan, att man för -CH₂R⁹ får en betydelse som ovan anfördes för R⁸, eller

- 15 c) för framställning av en alken, vari R⁵ är väte och X är -CH=CR⁶-, dehydratiseras en förening med formeln (IV)



vari A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ och R⁸ betecknar samma som ovan; eller

- 25 d) för framställning av en alken, vari X är -CR⁵=CR⁶-, omsätts en förening med formeln (V)



vari A, R², R³, R⁴ och R⁵ betecknar samma som ovan, med en förening med formeln

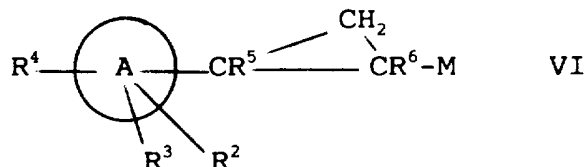


- 35 vari R⁷ och R⁸ betecknar samma som ovan; eller

e) för framställning av ett cykloalkylenderivat, vari X är

$-\text{CR}^5-\text{CH}_2-\text{CR}^6-$, omsätts en förening med formeln (VI)

5



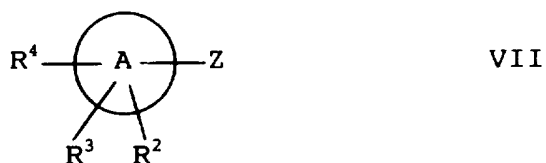
10 vari A, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ och M betecknar samma som ovan, med en förening med formeln



15 vari R⁷ och R⁸ betecknar samma som ovan; eller

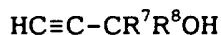
f) för framställning av en alkyn, vari X är $-\text{C}\equiv\text{C}-$, omsätts en förening med formeln (VII)

20



vari A, R², R³ och R⁴ betecknar samma som ovan och Z är en grupp som kan ersättas, med en förening med formeln

25



vari R⁷ och R⁸ betecknar samma som ovan; eller

g) för framställning av en alken, vari X är $-\text{CR}^5=\text{CR}^6-$ och R⁸ är karbamoyl, omsätts en förening med formeln (II)

30



35

vari A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 och R^7 betecknar samma som ovan, med en trialkylsilylcyanid, vilken i varje alkyl har högst 6 kolatomer, och hydrolyseras den så erhållna cyaniden på konventionellt sätt;

5 varefter en förening, vari X är $-C\equiv C-$, kan reduceras till motsvarande förening, vari X är $-CH=CH-$; och varefter

10 i) en förening, vari R^8 har en amino-substituent, kan acyleras för erhållande motsvarande förening, vari R^8 har en alkanoylamino-, alkoxikarbonylamino- eller alkylsulfonamid substituent;

15 ii) en förening, vari R^8 är alkyl innehållande en alkyltio- och alkylsulfinyl substituent på samma kolatom, kan omvandlas till motsvarande förening, vari denna kolatom är en karbonylgrupp;

 iii) en förening, vari R^8 är alkanoyl eller är alkyl, som är substituerad med alkanoyl, kan reduceras till motsvarande förening, vari R^8 är hydroxialkyl; eller

20 iv) en förening, vari R^8 är alkynyl, kan omvandlas till motsvarande förening, vari R^8 är alkanoyl, genom hydratisering på konventionellt sätt, eller

25 v) en förening, vari en eller flera av radikalerna R^2 , R^3 , R^4 och en substituent i R^8 är alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl eller en substituent i R^8 är alkenylsulfinyl, arylsulfinyl, alkenylsulfonyl, arylsulfonyl, heterocyklylsulfinyl eller heterocyklylsulfonyl, kan framställas genom oxidation av den motsvarande föreningen, vari en eller flera av radikalerna R^2 , R^3 , R^4 och en substituent i R^8 respektive är alkyltio, alkenyltio, aryltio eller heterocyklytio, eller

30 vi) en förening, vari R^8 är karbamoyl, kan hydrolyseras till motsvarande förening, vari R^8 är karboxi, vilken förening kan omvandlas genom en konventionell amidation till en förening, vari R^8 är alkylkarbamoyl eller dialkylkarbamoyl, vilka i varje alkyl innehåller högst 6

kolatomer.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är $-CR^5=CR^6-$, ring A är fenyl,
1 eller 2 (samma eller olika) av radikalerna R^2 , R^3 och R^4
5 är fluor, klor, cyan, trifluormetyl eller nitro, varvid de
andra radikalerna R^2 , R^3 och R^4 är väte, R^5 och R^6 är var-
dera väte, R^7 är trifluormetyl, pentafluoretyl, heptafluor-
propyl, klormetyl eller di-klormetyl, R^8 är metyl, etyl,
n-propyl, isopropyl, n-butyl, cyklopropyl, cyklopentyl,
10 trifluormetyl, klormetyl, diklormetyl, etynyl, kloretynyl,
acetyl eller propionyl eller är metylen $(-CH_2)-$, som sub-
stituerats med cyan, hydroxi, karbamoyl, formyl, acetyl,
alkyلتio, alkenyلتio, alkylsulfonfyl eller alkenylsulfenyl,
vilka vardera innehåller högst 6 kolatomer, med fenyltio
15 eller fenylsulfonfyl, som själv är osubstituerad eller har
en fluor-, klor-, nitro-, karbamoyl-, acetamido-, metyl-
tio- eller metylsulfonfylsubstituent eller den har formeln
 $-CH_2SR^9$, vari R^9 är pyridyl, kinolyl, pyrimidinyl, purinyl,
pyrazolpyrimidinyl, tiazolyl, imidazolyl eller triazolyl,
20 av vilka var och en är osubstituerad eller hydroxi-, mer-
kapto-, amino-, klor-, trifluormetyl- eller metylsubsti-
tuerad och $-CR^5=CR^6-$ gruppen är i trans-konfiguration.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är trans- $CH=CH-$, ring A är
25 3,4-diklorfenyl, 3-klor-4-cyanfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl,
4-klor-4-cyanfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 4-klor-3-tri-
fluormetylfenyl, 4-cyanfenyl, 4-cyan-3-fluorfenyl, 4-cyan-
3-trifluormetylfenyl eller 4-fluor-3-trifluormetylfenyl, R^7
är trifluormetyl och R^8 är etyl, etynyl, cyanmetyl, 1-cyan-
30 etyl, acetyl, metylsulfonfylmetyl, p-metylsulfonfylfenyl-
sulfonfylmetyl eller pyrid-2-ylsulfonfylmetyl eller har for-
meln $-CH_2SR^9$, vari R^9 är m-metyلتiofenyl, pyrid-4-yl, pyri-
mid-2-yl, 4,6-dimetylpyrimid-2-yl, purin-6-yl, 1H-pyraz-
ol[3,4-d]pyrimidin-4-yl, imidazol-2-yl, 1-metyl-imidazol-
35 2-yl, 7-klorkinolin-4-yl eller 7-trifluormetylkinolin-4-

yl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening som
valts av gruppen:

- 5 5-(3,4-diklorfenyl)-3-hydroxi-3-trifluormetylpent-trans-
4-en-2-on;
5-(3,4-diklorfenyl)- och 5-(4-cyan-3-trifluormetylfenyl)-
3-trifluormetylpent-trans-4-en-1-yn-3-ol;
5-(4-cyanfenyl)- och 5-(4-cyan-3-trifluormetylfenyl)-3-
10 hydroxi-3-trifluormetyl-pent-trans-4-ennitril;
4-(3-klor-4-fluorfenyl-, 4-cyanfenyl-, 4-cyan-3-trifluor-
metylfenyl-, 4-klor-3-trifluormetylfenyl- och 4-fluor-3-
trifluormetylfenyl)-1-metylsulfonyl-2-trifluormetylbut-
trans-3-en-2-ol;
15 5-(3,4-diklorfenyl)-3-hydroxi-2-metyl-3-trifluormetylpent-
trans-4-ennitril;
4-(3,4-diklorfenyl)-1-(pyrid-4-yltio)-2-trifluormetylbut-
trans-3-en-2-ol;
4-(3,4-diklorfenyl)-1-(pyrimidin-2-yltio)-2-trifluormetyl-
20 but-trans-3-en-2-ol; och
4-(3,4-diklorfenyl)-1-(pyrid-2-ylsulfonyl)-2-trifluor-
metylbut-trans-3-en-2-ol.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en förening som
25 valts av gruppen:

- 4-(4-cyan-3-trifluormetylfenyl)-1-(7-klorkinolin-4-yl-
tio)-, 1-(7-trifluormetylkinolin-4-ylio)-, 1-(pyrimidin-
2-ylio)-, 1-(4,6-dimetylpyrimidin-2-ylio)-, 1-(purin-6-
ylio)-, 1-(1H-pyrazol[3,4-d]pyrimidin-4-ylio)-1-(imid-
30 azol-2-ylio)- och 1-(1-metyl-imidazol-2-ylio)-2-tri-
fluormetylbut-trans-4-en-2-ol;
5-(3,4-diklorfenyl)- och 5-(4-cyan-3-trifluormetylfenyl)-
3-trifluormetylpent-trans-3-en-2-ol;
4-(3-klor-4-cyanfenyl)-1-(m-metyltiofenyl)tio-2-trifluor-
35 metylbut-trans-3-en-2-ol; och

4-(3-klor-4-cyanfenyl)-1-(p-metylsulfonylfenylsulfonyl)-
2-trifluormetylbut-trans-3-en-2-ol.