



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252845

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 87/29

A 61 K 31/13

- (22) Přihlášeno 15 02 85
(21) PV 556-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 02 84
(84 02338) Francie
(40) Zveřejněno 12 03 87
(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

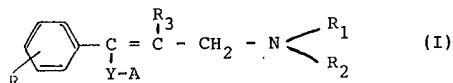
BARRIERE JEAN-CLAUDE, MASSY, CORBET JEAN-PIERRE, ECULLY, COTREL CLAUDE,
PAŘÍŽ, FARGE DANIEL, THIAIS, PARIS JEAN-MARC, VAIRES S/MARNE (Francie)

(73) Majitel patentu

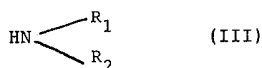
RHONE-POULENC SANTE, COURBEVOIE (Francie)

(54) Způsob výroby nových derivátů 3-fenyl-2-propenaminu

Způsob výroby nových derivátů 3-fenyl-
-2-propenaminu obecného vzorce I

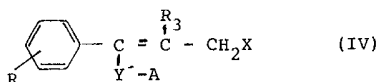


kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený
v definici, jakož i soli těchto sloučenin,
přijatelných z farmakologického hlediska
a geometrických i optických isomerů a jejich
směsí, vyznačující se tím, že se působí
amoniakem, prekursorem aminu nebo aminem
obecného vzorce III



kde

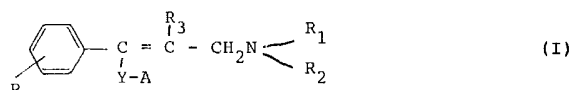
R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam,
na sloučeninu obecného vzorce IV



kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený
v definici.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno
užít v lékařství jako antidepresiva.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 3-fenyl-2-propenaminu obecného vzorce I:



kde

R znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylový zbytek nebo alkoxy skupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo methylový zbytek,

R₁ a R₂, stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo alkylový zbytek, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, nebo společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, tvoří tyto substituenty 1-pyrrolidinylový nebo piperidinový zbytek,

A znamená alkylový zbytek nebo fenyllový zbytek, popřípadě substituovaný 1 nebo 2 substituenty, ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylový zbytek, alkoxy skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo znamená A pyridyl, benzyl nebo cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku a

Y znamená atom síry, sulfinylový nebo sulfonylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce II



kde

R₆ znamená atom vodíku nebo methylový zbytek a

R₇ znamená atom vodíku, acetyl, ethoxykarbonyl, methylaminokarbonyl nebo benzoyl,

přičemž ve svrchu uvedeném vymezení obsahují všechny alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků 1 až 4 atomy uhlíku a mají přímý nebo rozvětvený řetězec, jakož i všech geometrických isomerů a optických isomerů a jejich směsí a solí svrchu uvedených sloučenin.

Svrchu uvedené látky je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky.

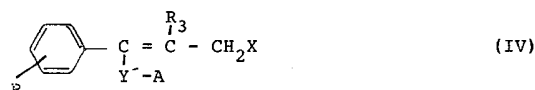
Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce I, v němž Y znamená atom síry nebo zbytek obecného vzorce II ve svrchu uvedeném významu, a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci E nebo Z, působením amoniaku, prekursoru amínu nebo amínu obecného vzorce III



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam,

na sloučeninu obecného vzorce IV



kde

A, R a R_3 mají svrchu uvedený význam a

(a) X znamená atom chloru a

Y znamená atom síry nebo zbytek obecného vzorce II, v němž jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku pro R_7 nebo

(b) X znamená atom bromu a

Y znamená atom síry,

přičemž sloučenina má konfiguraci E nebo Z, načež se popřípadě provádí hydrolýza v případě, že má být získána sloučenina obecného vzorce I, v němž Y znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_7 znamená atom vodíku a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam.

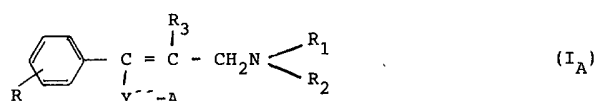
Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v alkoholu, jako ethanolu, nebo v dimethylformamidu, popřípadě za zvýšeného tlaku při teplotě 0 až 100 °C.

Následná hydrolýza se popřípadě provádí jakýmkoliv způsobem, kterým je možno odštěpit acetyl, ethoxykarbonyl, benzoyl nebo methylaminokarbonyl, který je zaveden jako ochranná skupina na alkoholové funkci. Postup je možno provádět v rozpouštědle, například v alkoholu za přítomnosti base, například hydroxidu sodného nebo uhličitanu alkalického kovu.

Prekursorem aminu, který se užívá při provádění svrchu uvedeného postupu, se rozumí sloučeniny, například azid sodíku, které po kondenzaci se sloučeninou obecného vzorce IV mohou vést ke vzniku aminu běžnou následnou reakcí.

V případě azidu sodíku se na kondenzační produkt se sloučeninou obecného vzorce IV působí 1,3-propandithiolem za přítomnosti sloučeniny, která váže kyselinu, například triethylaminu.

Sloučeniny obecného vzorce IV, které jsou definovány svrchu v odstavci a), je možno získat působením alkylchlormravenčanu na sloučeninu obecného vzorce I_A :



kde

R, R_1 , R_2 , R_3 a A mají svrchu uvedený význam, a

Y znamená atom síry nebo zbytek obecného vzorce II, v němž R_6 a R_7 mají svrchu uvedený význam,

přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci E nebo Z.

Postup se obvykle provádí v inertním organickém rozpouštědle, například aromatickém uhlovodíku jako benzenu nebo toluenu, nebo v chlorovaném rozpouštědle, například tetrachlormethanu při teplotě 60 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce IV, uvedené svrchu v odstavci b), je možno získat působením bromkyanu na sloučeninu obecného vzorce I_A, v němž R, R₁, R₂, R₃ a A mají odpovídající význam a Y⁻ znamená atom síry, přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci E nebo Z.

Postup se obvykle provádí v chlorovaném rozpouštědle, například methylenchloridu nebo chloroformu při teplotě v rozmezí 0 až 60 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I_A je možno získat některým z následujících způsobů:

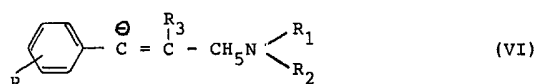
Je možno získat sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y⁻ znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₆ má svrchu uvedený význam a R₇ znamená atom vodíku a A, R, R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku pro R₁ a/nebo R₂, přičemž tyto látky se vyskytují v konfiguraci E a Z tak, že se působí sloučeninou obecného vzorce V



kde

A a R₆ mají svrchu uvedený význam,

na karbanion obecného vzorce VI



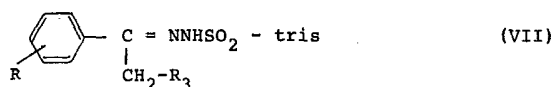
kde

jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku pro R₁ a/nebo R₂.

Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, například hexanu, pentanu, diethyletheru, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu nebo ve směsi těchto rozpouštědel při teplotě přibližně -30 °C.

Karbanion obecného vzorce VI je možno získat některým z následujících způsobů, podle povahy jednotlivých zbytků.

A) V případě, že R má svrchu uvedený význam s výjimkou atomu halogenu a trifluormethylového zbytku a R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku pro R₁ a/nebo R₂, je možno působit organokovovou bází na sloučeninu vzorce VII



kde

R₃ má svrchu uvedený význam,

R má svrchu uvedený význam s výjimkou atomu halogenu a

tris znamená 2,4,6-tris-isopropylfenyl,

následuje působení sloučeniny obecného vzorce VIII

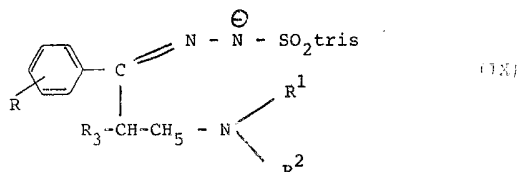


kde

jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, s výjimkou atomu vodíku pro R_1 a/nebo R_2 a

$\text{X}^\ominus$ znamená halogenidový ion, s výhodou jodidový,

za vzniku meziprojektu obecného vzorce IX



kde

jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu halogenu pro R a atomu vodíku pro R_1 a/nebo R_2 , a

tris má svrchu uvedený význam,

načež se na uvedený meziprodukt obecného vzorce IX působí organokovovou bází, čímž se po fragmentaci získá odpovídající karbanion obecného vzorce VI.

V praxi se tento postup s výhodou provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce VII rozpustí v inertním rozpouštědle, například 1,2-dimethoxyethanu, načež se na získaný roztok působí dvěma ekvivalenty butyllithia v roztoku hexanu při teplotě v rozmezí -70 až -78°C , načež se produkt obecného vzorce VIII kondenzuje při teplotě -50°C a získaný meziprodukt obecného vzorce IX se zpracovává působením butyllithia v roztoku v hexanu při teplotě -70 až -78°C , načež se teplota nechá stoupnout na přibližně 0°C . Tímto způsobem se získá karbanion obecného vzorce VI v roztoku ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a hexanu.

Sloučeniny obecného vzorce VII je možno získat působením tris-2,4,6-isopropylbenzen-sulfonylhydrazinu na sloučeninu obecného vzorce X

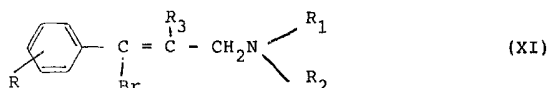


kde

R a R_3 mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu halogenu v případě R,

postup se provádí způsobem, popsaným v publikaci M. F. Lipton a R. H. Shapiro, J. Org. Chem. **43**, 1409 (1978).

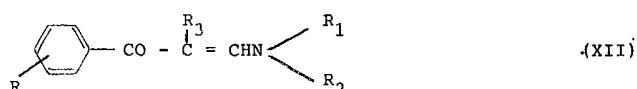
B) V případě, že symboly R, R_1 , R_2 a R_3 jsou definovány jako ve vzorci VI, je možno karbanion získat působením organokovové báze na sloučeninu obecného vzorce XI



kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený pro karbanion obecného vzorce VI.

Při praktickém provedení je výhodné užít jako organokovovou bázi butyllithium v roztoku v hexanu a provádět reakci v inertním organickém rozpouštědle, například v uhlovodíku jako pentanu nebo v etheru, například v diethyletheru, při teplotním rozmezí -78 až -10 °C. V tomto případě se získá karbanion obecného vzorce VI v roztoku ve směsi pentanu a hexanu nebo ve směsi dimethyletheru a hexanu.

Sloučeniny obecného vzorce XI je možno získat ze sloučenin obecného vzorce XII



kde

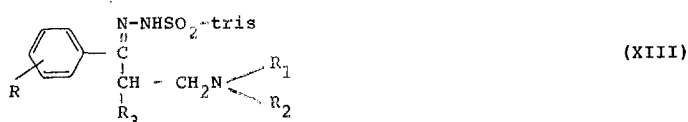
R, R₁, R₂ a R₃ mají význam, uvedený svrchu pro karbanion obecného vzorce VI,

postupným působením oxybromidu fosforečného, methanolu, a borohydridu alkalického kovu, například kyanborohydridu sodného.

Obvykle se postup provádí v organickém rozpouštědle, například v methylenchloridu při teplotě 0 až 10 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XII je možno získat aplikací nebo přizpůsobením metody, popsané v publikaci H. Meerwein, W. Florian, N. Schon a G. Stopp, Ann. Chem. 641, 1 (1961).

C) V případě, že R má svrchu uvedený význam s výjimkou atomu halogenu a R₁ a/nebo R₂ mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku, je možno získat karbanion působením organokovové báze na sloučeninu obecného vzorce XIII:

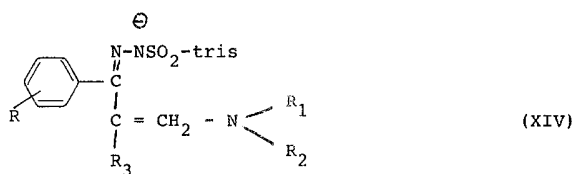


kde

R, R₁, R₂ a R₃ mají svrchu uvedený význam, s výjimkou atomu halogenu v případě R a v případě atomu vodíku pro R₁ a/nebo R₂ a

tris má význam uvedený v obecném vzorci VII,

za vzniku meziprojektu obecného vzorce XIV



kde

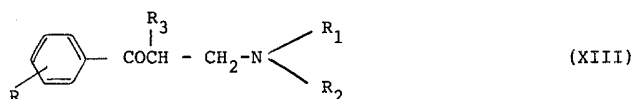
R, R₁, R₂, R₃ a tris mají výše uvedený význam,

načež se tento meziprodukt podrobí fragmentaci za vzniku odpovídajícího karbaniontu obecného vzorce VI.

Při praktickém provedení se užívá jako organokovová báze N-butyllithium nebo terc.butyllithium v roztoku v alifatickém uhlovodíku, například v hexanu nebo pentanu, a reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, například v 1,2-dimethoxyethanu při teplotě v rozmezí -78 až -70 °C, načež se teplota nechá stoupnout na hodnotu přibližně 0 °C.

V tomto případě se získá odpovídající karbanion obecného vzorce IV ve směsi 1,2-dimethoxyethanu a hexanu nebo 1,2-dimethoxyethanu a pentanu.

Sloučeniny obecného vzorce XIII je možno získat působením tris-2,4,6-isopropylbenzen-sulfonylhydrazinu na sloučeninu obecného vzorce XV



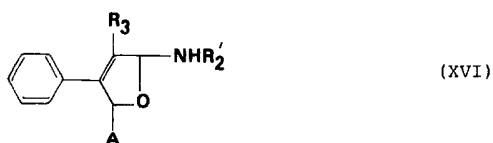
kde

R, R₁, R₂, R₃ mají svrchu uvedený význam,
s výjimkou atomu halogenu v případě R a s výjimkou atomu vodíku v případě R₁ a/nebo R₂.

Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v alkoholu, v němž se rozpustí plynný chlorovodík.

Sloučeniny obecného vzorce XV je možno získat aplikací nebo přizpůsobením metody, popsané v publikaci C. E. Maxwell, Org. Syntheses, Coll., sv. III, vyd. John Willey a synové, Londýn (1955), str. 305.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeninu obecného vzorce IA, v němž Y⁻ znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₆ a R₇ znamenají atom vodíku, A má význam uvedený svrchu, R₁ znamená atom vodíku, R₂ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, R znamená atom vodíku, R₃ má svrchu uvedený význam, přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci Z, otevřením dihydrofuranového kruhu ve sloučenině obecného vzorce XVI



kde

A má svrchu uvedený význam,

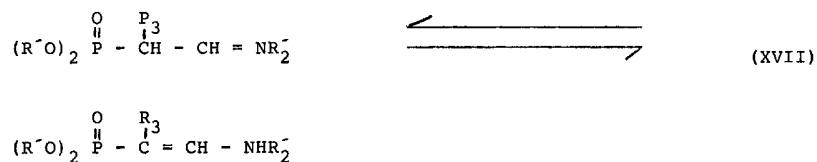
R_2^- znamená alkylový zbytek, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku a

R_3 má svrchu uvedený význam.

Otevření dihydrofuranového kruhu se obvykle provádí působením borohydridu alkalického kovu, například působením borohydridu sodíku ve směsi vody a alkoholu, například ve směsi methanolu a vody při teplotě v rozmezí 0 až 20 °C, s výhodou při teplotě 5 °C.

V případě, že má tímto způsobem být získán výsledný produkt obecného vzorce I, v němž Y znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_6 a R_7 znamenají atomy vodíku, A má význam uvedený svrchu, R, R_1 , R_2 znamenají atomy vodíku a R_3 má svrchu uvedený význam, přičemž výsledná látka se má nacházet v konfiguraci α , je zapotřebí, aby se vycházelo ze sloučeniny obecného vzorce XVI, v němž R_2^- znamená alkylový zbytek, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem a pak tento zbytek odstranit známým způsobem, například způsobem, který je popsán v publikaci D. Picq, M. Cottin, D. Anker a H. Pacheco, Tet. Letters (1983), 1399.

Sloučeniny obecného vzorce XVI je možno získat působením sloučeniny obecného vzorce XVII, která je v rovnováze s její tautomerní formou:



kde

R_3 má výše uvedený význam,

R_2^- znamená alkylový zbytek, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem a

R^- znamená alkylový zbytek, s výhodou ethylový zbytek,

na sloučeninu obecného vzorce XVIII:



kde

se přidá 0,1 g uhlíčitanu draselného. Získaná suspenze se míchá 70 hodin při teplotě přibližně 20 °C. Reakční směs se zfiltruje a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Získaný odparek se rozpustí v 0,2 ml methanolu. Roztok se vlije na 1 g silikagelu ve sloupci o průměru 5 ml. Sloupec se vymyje 3 ml methanolu, eluát se odloží a pak se sloupec promyje 2 ml methanolu. Odpovídající eluát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Tímto způsobem se získá 0,006 g 4-amino-1,2-difenyl-2-buten-1-olu (E) ve formě bílé práškovité pevné látky.

NMR spektrum (250 MHz) CDCl_3 má následující maxima:

3,20 ppm (d, 2H: $-\text{CH}_2\text{N} <$)

5,40 ppm (s, 1H : $-\text{CHON}$)

6 ppm (t, 1H: $-\text{CH}=\text{C}$)

6,9 ppm }
7,30 ppm } (m, 10H: aromatické protony)

1-Amino-4-ethoxykarbonyloxy-3,4-difenyl-2-buten (E) je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 4.

P ř í k l a d 6

K roztoku 9,5 g 4-chlor-1-ethoxykarbonyloxy-1-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2-buten (Z) v 50 ml ethanolu se přidá 100 ml ethanolového roztoku methylaminu o koncentraci 33 %. Po dvou hodinách míchání za nepřístupu světla se reakční směs odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá olejovitá kapalina.

Tato olejovitá kapalina se rozpustí v 50 ml destilované vody a získaný roztok se alkalizuje na pH 11 přidáním 4N roztoku hydroxidu sodného a pak se extrahuje třikrát 100 ml ethyletheru. Organické fáze se slijí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá oranžová olejovitá kapalina.

Tato kapalina se rozpustí ve 40 ml ethylacetátu a pak se přidá 5 ml roztoku plynného chlorovodíku v ethyletheru o koncentraci 5,7 N. Vytvoří se pevná látka, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat z 20 ml acetonitrilu. Tímto způsobem se získají 3 g hydrochloridu 1-(3-fluorfenyl)-4-methylamino-2-fenyl-2-buten-1-olu (Z) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 167 °C.

4-Chlor-1-ethoxykarbonyl-1-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2-buten (Z) je možno získat způsobem, který je popsán v příkladu 3 při výrobě 4-chlor-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-buten, avšak vychází se z 26,2 g 1-dimethylamino-4-ethoxykarbonyloxy-4-(3-fluorfenyl)-3-fenyl-2-buten (Z) a 10,6 ml ethylchlorformiátu.

Produkt se chromatografuje velmi rychlou chromatografií při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 90:10 a frakce 12 až 18 se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá 21,1 g 4-chlor-1-ethoxykarbonyloxy-1-(3-fluorfenyl)-2-fenyl-2-buten (Z) ve formě bleděžluté olejovité kapaliny o R_f 0,5 při chromatografii za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 50:50.

Hydrochlorid 1-dimethylamino-4-ethoxykarbonyloxy-4-(3-fluorfenyl)-3-fenyl-2-buten (Z) je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 3 při výrobě hydrochloridu 4-dimethylamino-1-ethoxykarbonyloxy-1,2-difenyl-2-buten (Z), avšak vychází se z 12,6 g 4-dimethylamino-4-(3-fluorfenyl)-3-fenyl-2-buten-1-olu (Z) a 5,1 ml ethylchlorformiátu. Tímto způsobem se získá 7,7 g hydrochloridu 1-dimethylamino-4-ethoxykarbonyloxy-4-(3-fluorfenyl)-3-fenyl-2-buten (Z) jako běžová pevná látka o teplotě tání 160 °C.

P ř í k l a d 7

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 45 g 3-chlor-1-fenyl-1-fenylthio-1-propenu (Z) a ze 143 ml methanolového roztoku methylaminu o koncentraci 33 %, čímž se po odpaření reakční směsi do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C získá oranžová olejovitá kapalina, která se rozpustí ve 150 ml ethylacetátu.

K roztoku se přidá 18,5 ml roztoku plynného chlorovodíku v ethyletheru o koncentraci 5,6 N. Vytvoří se sraženina, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat ze 70 ml isopropanolu. Tímto způsobem se získá 12,8 g hydrochloridu 1-methylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propenu (Z) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 141 °C.

P ř í k l a d 8

K roztoku 5,1 g 3-brom-3-(3-chlorfenyl)-1-dimethylamino-2-propenu (Z) v 50 ml pentanu se v dusíkové atmosféře při teplotě přibližně -78 °C přidá roztok 20 ml n-diethylithia v hexanu o koncentraci 1,5 N a směs se míchá 25 minut při teplotě -50 °C. Pak se přidá 4 ml benzaldehydu v roztoku v 6 ml pentanu a směs se míchá ještě 30 minut a současně se nechá teplota stoupnout na 25 °C.

Pak se přidá 80 ml destilované vody a 30 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 2 N. Vodná fáze se oddělí slitím, promyje se třikrát 25 ml ethyletheru, neutralizuje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak se extrahuje třikrát 50 ml ethyletheru.

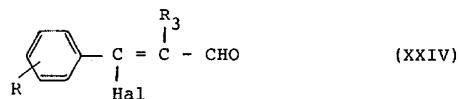
Organické fáze se slíjí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Získaná olejovitá kapalina se rozpustí ve 30 ml ethanolu. K roztoku se přidá 5,7 ml roztoku plynného chlorovodíku v ethyletheru o koncentraci 5,7 N.

Vytvoří se pevný podíl, který se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat z 80 ml isopropanolu. Tímto způsobem se získá 3,7 g hydrochloridu 2-(3-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-2-buten-1-olu (Z) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 199 °C.

3-Brom-3-(3-chlorfenyl)-1-dimethylamino-2-propen (Z) je možno získat obdobným způsobem jako v příkladu 1, avšak vychází se z 44 g 1-(3-chlorfenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-onu, 60 g oxybromidu fosforečného a 7,9 g kyanborohydridu sodíku. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C, čímž se získá běžová pevná látka, která se smísí s 400 ml chloroformu.

Vzniklá suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Produkt se promyje 75 ml isopropanolu, čímž se získá 46 g hydrobromidu 3-brom-3-(3-chlorfenyl)-1-dimethylaminu-2-propenu (Z) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 146 °C.

1-(3-Chlorfenyl)-3-dimethylamino-2-propen-2-on je možno získat způsobem, popsaným v US patentovém spisu č. 4 209 621.



kde

R a R₃ mají svrchu uvedený význam a

Hal znamená atom halogenu, například atom chloru nebo bromu,

přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci E nebo Z.

Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například methylenchloridu za přítomnosti látky, která váže kyselinu, například triethylaminu při teplotě 0 až 20 °C.

Sloučeninu obecného vzorce XXIV je možno získat aplikací nebo přizpůsobením metody, uvedené v publikaci C. M. Beaton, N. B. Chapman a K. Klarke, J. Chem. Soc. Perkin I, 2355 (1976).

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y⁺ znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₇ znamená atom vodíku, a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci E, působením organohořčnatého derivátu obecného vzorce XXV

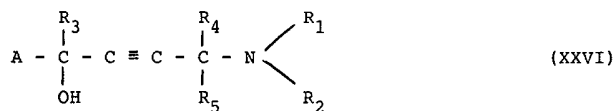


kde

R má svrchu uvedený význam a

X₀ znamená atom halogenu, s výhodou atom bromu,

na sloučeninu obecného vzorce XXVI



kde

jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

Postup se provádí jakoukoliv metodou pro reakci organohořčnatého derivátu s acetylenovým derivátem bez ovlivnění zbytku molekul.

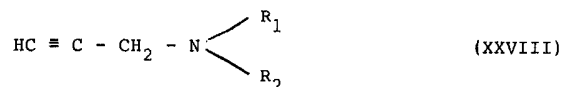
Sloučeniny obecného vzorce XXVI je možno získat působením sloučeniny obecného vzorce XXVII



kde

A a R_3 mají svrchu uvedený význam,

na propargylamin obecného vzorce XXVIII:



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam až na atom vodíku v případě R_1 a R_2 .

Reakce se obvykle provádí v inertním organickém rozpouštědle, například 1,2-dimethoxyethanu při teplotě -40 až 0°C . Tuto reakci je možno provést například působením organokovové báze, například *n*-butyllithia v roztoku v hexanu při teplotě přibližně -70°C .

Sloučeniny obecného vzorce XXVIII je možno získat působením aminu obecného vzorce XXII na propargylbromid, přičemž je možno postupovat například podle metody, popsané v publikaci M. Gaudemar, Ann. Chim. (Francie) 13, 161 (1956).

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y'' znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_7 znamená acetyl, ethoxykarbonyl nebo benzoyl, a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, působením sloučeniny obecného vzorce XXIX

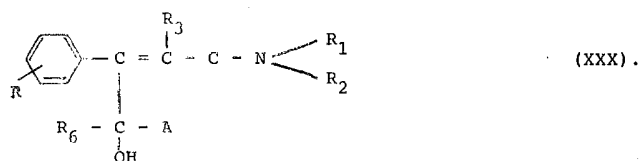


kde

R_7 znamená acetyl, ethoxykarbonyl nebo benzoyl a

X_1 znamená zbytek reaktivního esteru, například halogen,

na sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_7 znamená atom vodíku a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, tj. na sloučeninu obecného vzorce XXX



Postup se provádí jakýmkoliv známým způsobem pro acylaci sekundárního nebo terciárního alkoholu, například v pyridinu při teplotě v rozmezí 0 až 50°C nebo v inertním rozpouštědle, například v chlorovaném rozpouštědle za přítomnosti látky, která váže kyselinu v případě, že X_1 znamená atom halogenu.

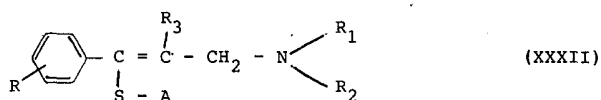
Je zřejmé, že v případě, že R_1 a/nebo R_2 znamenají atomy vodíku, je zapotřebí chránit odpovídající aminoskupinu před reakcí sloučenin obecného vzorce XXIX se sloučeninou obecného vzorce XXX. Po ukončení reakce se pak chráněná aminoskupina znovu uvolní. Aminoskupinu je možno chránit například tetraethoxykarbonylovou skupinou, kterou je snadno možno odstranit bez poškození zbytku R_7 .

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y^{''} znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₇ znamená methylaminokarbonyl a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, působením methylisokyanátu na sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y^{''} znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₇ znamená atom vodíku a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, tj. na sloučeniny obecného vzorce XXX.

Postup se provádí jakýmkoliv známým způsobem pro přípravu karbamátu z isokyanátu a z alkoholu, například se postup provádí v chlorovaném rozpouštědle, například chloroformu při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Je zřejmé, že v případě, že R₁ a/nebo R₂ znamenají atom vodíku, je zapotřebí chránit odpovídající aminoskupinu před prováděním reakce methylisokyanátu se sloučeninou obecného vzorce XXX. Chráněná aminoskupina se pak uvolní po provedení základní reakce. Ochrana aminoskupiny se uskuteční například zavedením terc.butoxykarbonylového zbytku, který je možno snadno odštěpit známým způsobem bez porušení zbytku R₇, který byl do molekuly zaveden při provádění způsobu podle vynálezu.

Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená sulfinylový zbytek a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, oxidací sloučeniny obecného vzorce I, v němž Y znamená atom síry a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, tj. sloučeniny obecného vzorce XXXII



kde

jednotlivé symboly mají výše uvedený význam.

Oxidaci je možno provést běžnými činidly, která se užívají pro přeměnu sulfidu na sulfoxid nebo sulfon, postup se provádí v příslušném rozpouštědle bez ovlivnění zbytku molekul. Je například možno užít peroxid vodíku v acetonu nebo v kyselině octové, jodistan alkalického kovu v alkoholu nebo acetonitrilu, karboxyl obsahující peroxykyselinu, například kyselinu peroctovou, perbenzoovou, m-chlorperbenzoovou, p-nitroperbenzoovou nebo perftalovou v etheru, například v dioxanu nebo v tetrahydrofuranu nebo v chlorovaném rozpouštědle, například methylenchloridu nebo dichlorethanu, v kyselině octové nebo ve směsi svrchu uvedených rozpouštědel.

V případě, že má být získán sulfoxid, tj. sloučenina obecného vzorce I, v němž Y znamená sulfinylovou skupinu, je zvláště výhodné provádět postup v methylenchloridu za přítomnosti dvou ekvivalentů oxidačního činidla, s výhodou kyseliny m-chlorperbenzoové při teplotě přibližně 0 °C, s výhodou v přítomnosti ekvivalentu anorganické kyseliny.

Je samozřejmé, že v případě, že výchozí látky mají být uvedeny do reakce s organokovovou sloučeninou a jedna z těchto složek obsahuje aminoskupinu, je zapotřebí chránit tuto aminoskupinu před prováděním příslušného postupu. Uvedená aminoskupina se v tomto případě chrání některým z běžných způsobů, je například možno uvést výchozí látku do reakce se sloučeninou s obsahem odštěpitelné silylové skupiny, která se tímto způsobem zavede na aminoskupinu a po reakci se snadno odštěpí.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno čistit běžným způsobem, například krystalizací, chromatografií nebo postupnou extrakcí v kyselém nebo zásaditém prostředí.

V případě, že sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich meziprodukty, které byly svrchu

uvedeny, existují v konfiguracích E a Z ve směsi v reakčním prostředí, je možno provést jejich oddělení jakýmkoliv známým způsobem, například chromatograficky.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je popřípadě možno převést na adiční soli s kyselinami reakcí s kyselinou v organickém rozpouštědle, například v alkoholu, ketonu, esteru nebo v chlorovaném rozpouštědle. Vzniklá sůl se vysráží, popřípadě po zahuštění svého roztoku a pak je možno ji oddělit filtrací nebo dekantací.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají zajímavé farmakologické vlastnosti, které umožňují použití těchto sloučenin jako antidepresivních látek.

Tyto sloučeniny jsou účinné zejména při testu na antagonismus proti depresi, která byla vyvolána tetrabenazinem u myši v dávkách 1 až 100 mg/kg při perorálním podání.

Letální dávka DL_{50} se obvykle pohybuje v rozmezí 50 až 900 mg/kg při perorálním podání.

Zvláště cennými výslednými produkty jsou následující sloučeniny:

- 4-dimethylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 4-methylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(3-fluorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(3-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(3-bromfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 4-dimethylamino-1-(2-methylfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 4-amino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 3-(2-chlorfenylthio)-1-dimethylamino-3-fenyl-2-propen (Z)
- 2-(3-chlorfenyl)-1-(3-fluorfenyl)-4-dimethylamino-2-buten-1-ol (Z)
- 2-(3-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(3-fluorfenyl)-4-methylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 3-amino-1-fenyl-1-fenylthio-1-propen (Z)
- 1-(4-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(4-bromfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 4-acetoxy-1-dimethylamino-3,4-difenyl-2-buten (Z)
- 4-allylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(2-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 3-(4-fluorfenylthio)-3-fenyl-2-propen (Z)
- 1-(2-fluorfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)

- 1-dimethylamino-5-methyl-3-fenyl-2-hexen-4-ol (Z)
- 1-methylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propen (Z)
- 1-cyklohexyl-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z)
- 4-dimethylamino-2-fenyl-1-(2-pyridyl)-2-buten-1-ol (Z)
- 4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-2-buten-1-ol (Z)
- 1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z).

Z belgického patentového spisu č. 781 105 jsou známy deriváty 2-propenaminů s antidepresivním účinkem. Žádný z uvedených produktů však neobsahuje v molekule zbytek Y ve svrchu uvedeném významu a rovněž není nikde zmínka o tom, jak tento zbytek do molekuly zavést.

Pro lékařské použití jsou vhodné nové sloučeniny obecného vzorce I jako takové nebo ve formě svých solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, to znamená solí, které nejsou toxické v používaných dávkách.

Příkladem použitelných farmaceutických solí mohou být adiční soli s anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, sulfáty, nitráty nebo fosfáty, i s organickými kyselinami, například acetáty, propionáty, sukcináty, benzoáty, fumaráty, maleáty, methansulfonáty, isothianáty, theofylinacetáty, salicyláty, fenolfaleináty, methylen-bis-beta-oxynaftoáty nebo substituční deriváty těchto sloučenin.

V následujících příkladech bude osvětleno praktické provedení způsobu podle vynálezu. V některých příkladech jsou sloučeniny čištěny velmi rychlou chromatografií ("flash"). Jde o čištění, které se provádí na krátkém chromatografickém sloupci při středním tlaku 50 kPa a při použití oxidu křemičitého o průměru částic 40 až 63 μm , jak bylo popsáno v publikaci W. C. STILL, M. KAHN a A. MITRA, J. Org. Chem. **43**, 2923 (1978).

V údajích NMR spektra znamenají písmena s = singlet, d = dublet, t = triplet a m = multiplet.

P ř í k l a d 1

K roztoku 41,6 ml terc.butylaminu ve 100 ml ethanolu se pomalu přidá při teplotě 0 °C celkem 10,4 g 3-chlor-1-fenyl-1-fenylthio-1-propenu (Z) v surovém stavu v roztoku ve 40 ml ethanolu a pak se reakční směs 14 hodin míchá při teplotě místnosti 22 °C. Pak se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C.

Tímto způsobem se získá žlutooranžový odparek, který se čistí velmi rychlou chromatografií, přičemž jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 95:5. Frakce 21 až 60 se slíjí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C.

Tímto způsobem se získá pevná látka, která se nechá překrystalovat z acetonitrilu. Získá se 1,4 g 3-fenyl-3-fenylthio-1-terc.butylamino-2-propenu (Z) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 206 °C.

3-Chlor-1-fenyl-1-fenylthio-1-propen (Z) je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 17,6 g 1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propenu (Z) ve 230 ml toluenu se přidá 9,4 ml ethylchlormravenčan. Směs se zahřívá dvě hodiny a 30 minut na 90 °C a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 21,8 g žluté olejovité kapaliny, která obsahuje 1-chlor-3-fenyl-3-fenylthio-2-propan (Z)

21,8 g žluté olejovité kapaliny, která obsahuje 1-chlor-3-fenyl-3-fenylthio-2-propan (Z) ve směsi s dimethylethylkarbamátem, který se vytváří v průběhu reakce. Tato bleděžlutá olejovitá kapalina se užije k dalším syntézám bez předchozího čištění.

Spektrum při NMR (60 MHz, CDCl_3) má následující maxima:

4,5 ppm, 2H : $-\text{CH}_2-$

6,5 ppm, 1H : $-\text{CH}=\text{}$

6,9 - 7,5 ppm, 10 H: aromatický

1-Dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propen (Z) je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 5 g 3-dimethylaminoakrylfenonu v 16 ml methylenchloridu se po kapkách při teplotě 0°C přidá 2,5 ml oxychloridu fosforečného v roztoku v 6 ml methylenchloridu. Směs se míchá 15 minut při teplotě 0°C a pak ještě 30 minut při teplotě 20°C , načež se teplota znovu upraví na 0°C .

Vzniklá sraženina se rozpustí přidáním 5 ml methanolu. Pak se po kapkách přidá 8 ml triethylaminu a 3,15 ml thiofenolu v roztoku 10 ml methylenchloridu. Směs se míchá 2 hodiny a 30 minut při teplotě 20°C , pak se přidá 30 ml methanolu a 1 g kyanborohydridu sodíku při teplotě 0°C a pak se směs míchá ještě 3 hodiny při teplotě 20°C .

Pak se směs odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40°C . Získaná pevná látka se rozpustí v chloroformu a roztok se zfiltruje. Organická fáze se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,6 kPa při teplotě 40°C .

Získaný odparek se rozpustí ve vodě a roztok se alkalizuje na pH 10 přidáním 35% vodného roztoku hydroxidu sodného a pak se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40°C .

Získaný odparek se rozpustí v 10 ml ethyletheru, ke vzniklému roztoku se přidá 10 ml roztoku plynného chlorovodíku v ethyletheru o koncentraci 3 M. Vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a pak se nechá překrystalizovat ze směsi 15 ml ethanolu a 20 ml ethyletheru.

Tímto způsobem se získají 3 g hydrochloridu 1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propenu (Z) ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 176°C .

3-Dimethylaminoakrylofenon je možno získat způsobem, popsáním v publikaci H. Meerwein, W. Florian, N. Schön a G. Stopp, Ann. Chem. 641 (1961).

P ř í k l a d 2

Ke 150 ml roztoku 4,2N amoniaku v ethanolu, zchlazenému na teplotu 0°C se po kapkách přidá roztok 17,2 g 3-chlor-1-fenyl-1-fenylthio-1-propenu (Z) v 68 ml ethanolu. Po 14 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30°C . Tímto způsobem se získá světležlutý pastovitý produkt, který se smísí se 100 ml ethylacetátu.

Vytvoří se bílá pevná látka, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat z 250 ml methylethylketonu. Tímto způsobem se získá 3,5 g směsi 75 % hydrochloridu 3-amino-1-fenyl-1-fenylthio-1-propenu (Z) a 25 % hydrochloridu 3-amino-1-fenyl-1-fenylthio-1-propenu (E) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 184°C .

P ř í k l a d 3

Směs 0,6 g 4-chlor-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-buteny (Z) a 6 ml ethanolového roztoku plynného amoniaku o koncentraci 4,2 N se zahřívá v autoklávu 6 hodin na teplotu 100 °C a pak se zchladí na teplotu místnosti. Reakční směs se pak odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,6 kPa při teplotě 30 °C a získaný odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu při použití směsi methanolu a ethylacetátu v objemovém poměru 60:40 jako elučního činidla; odebírají se frakce po 2 ml.

Frakce 7 až 10 se slíjí a odpaří se do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 0,1 g 1-amino-3,4-difenyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-buteny (Z) ve formě světležluté olejovité kapaliny o R_f 0,15 při použití ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 40:60.

4-Chlor-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyl-2-buten je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 1-dimethylamino-4-ethoxykarbonyloxy-3,4-difenyl-2-buteny (Z) ve formě volné látky v roztoku ve 30 ml toluenu se přidá 1,2 ml ethylchlormravenčanu. Směs se míchá hodinu a 30 minut při teplotě 90 °C a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Získá se odparek, který se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 50:50, odebírají se frakce po 30 ml.

Frakce 3 až 6 se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 1,56 g 4-chlor-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-buteny (Z) ve formě světležluté olejovité kapaliny o R_f 0,5 při použití směsi cyklohexenu a ethylacetátu v objemovém poměru 50:50.

1-Dimethylamino-4-ethoxykarbonyloxy-3,4-difenyl-2-buten (Z) je možno získat z příslušného hydrochloridu připraveného následujícím způsobem:

K roztoku 4,4 g 4-dimethylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-olu (Z) ve volné formě v 50 ml toluenu se přidá 1,9 ml ethylchlormravenčanu. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě 90 až 95 °C a pak se zchladí na teplotu místnosti.

Vznikne sraženina, která se zfiltruje přes skleněnou fritu a pak se promyje isopropyl-oxidem. Tímto způsobem se získá 3,86 g hydrochloridu 4-dimethylamino-1-ethoxykarbonyloxy-1,2-difenyl-2-buteny (Z) ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 178 °C.

1-Dimethylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z) je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 24 g tris-2,4,6-isopropylbenzensulfonylhydrazon-acetofenonu v 1 000 ml 1,2-dimethoxyethanu se v dusíkové atmosféře při teplotě -75 °C přidá 83 ml roztoku n-butyl-lithia v hexanu o koncentraci 1,5 M. K takto získanému oranžovému roztoku se přidá 11,1 g N,N-dimethylmethylenamoniujodidu.

Vzniklá suspenze se energicky míchá 20 minut při teplotě přibližně -50 °C. Pak se při teplotě přibližně -75 °C přidá 41,5 ml roztoku n-butyl-lithia v hexanu o koncentraci 1,5 M. Reakční směs se znovu pomalu zahřívá až na teplotu přibližně 0 °C.

Od teploty -30 °C je možno pozorovat, že vzniká plyn, vznik plynu ustává při teplotě 0 °C. Reakční směs se pak znovu zchladí na teplotu přibližně -30 °C. Pak se přidá 7,7 g benzaldehydu v roztoku ve 200 ml 1,2-dimethoxyethanu a směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě přibližně 20 °C.

Pak se postupně přidá 250 ml destilované vody, 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 300 ml ethyletheru. Vodná fáze se oddělí slitím a organická fáze se extrahuje 100 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 M.

Vodné fáze se slijí, alkalizují se vodným roztokem hydroxidu sodného o koncentraci 10 N až do pH 11, načež se vodná fáze extrahuje třikrát 200 ml ethylacetátu. Organické fáze se slijí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C.

Získá se odparek, který se rozpustí ve směsi 140 ml ethyletheru a 70 ml ethanolu. K získanému roztoku se přidá 20 ml roztoku plynného chlorovodíku v ethyletheru o koncentraci 3,5 N. Vytvoří se pevná látka, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat z acetonitrilu. Tímto způsobem se získá 10 g hydrochloridu 4-dimethylaminu-1,2-difenyl-2-buten-1-olu v konfiguraci Z jako bílá práškovitá pevná látka o teplotě tání 178 °C.

Tris-2,4,6-isopropylbenzensulfonylhydrazon-acetofenon je možno získat způsobem, popsaným v publikaci: M. P. Lipton a R. H. Shapiro, J. Org. Chem., 43, 1409 (1978).

P ř í k l a d 4

K roztoku 0,5 g 4-azido-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-butenu (Z) v 7,5 ml methanolu se přidá 1,05 ml triethylaminu a 0,74 ml 1,3-propandithiolu. Směs se míchá v dusíkové atmosféře 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do 10 ml vody.

Upraví se na pH 12 vodným roztokem hydroxidu sodného o koncentraci 4 N a pak se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C.

Získaný odparek se čistí chromatografií na silikagelu, přičemž jako eluční činidlo se užije směs ethylacetátu a methanolu v objemovém poměru 40:60 a odebírají se frakce po 5 ml. Frakce 15 až 25 se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C.

Tímto způsobem se získá 0,168 g 1-amino-3,4-difenyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-butenu (E) ve formě bleděžluté olejovité kapaliny o R_f 0,15 při použití směsi methanolu a ethylacetátu v objemovém poměru 60:40 jako elučního činidla.

4-Azido-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-buten (Z) je možno získat následujícím způsobem:

K roztoku 0,65 g 4-chlor-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-butenu (Z) v 6,5 ml N,N-dimethylformamidu, zchlazenému na 0 °C se přidá 0,2 g azidu sodíku a pak se směs zahřívá za stálého míchání 15 minut na teplotu 80 °C. Reakční směs se pak zchladí, přidá se k ní 10 ml vody a směs se třikrát extrahuje 10 ml methylenchloridu.

Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá odparek, který se chromatografuje na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 30:70 jako elučního činidla, odebírají od frakce po 30 ml.

Frakce 1 až 5 se slijí a odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 30 °C. Tímto způsobem se získá 0,54 g 4-azido-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-butenolu (Z) ve formě bleděžluté olejovité kapaliny o R_f 0,7 při použití směsi ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 30:70 jako elučního činidla.

4-Chlor-1,2-difenyl-1-ethoxykarbonyloxy-2-buten (Z) je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 3.

P ř í k l a d 5

K roztoku 0,02 g 1-amino-4-ethoxykarbonyloxy-3,4-difenyl-2-butenu (E) v 1 ml methanolu

Y znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_6 a R_7 znamenají atomy vodíku a

A má význam, uvedený svrchu.

Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu za přítomnosti kondenzačního činidla, například hydridu alkalického kovu při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou při teplotě přibližně 60 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XVII je možno získat způsobem, popsáným v publikaci N. D. Dawson a A. Burger, J. Am. Chem. Soc. 74, 5312 (1952).

Sloučeniny obecného vzorce XVIII je možno získat aplikací nebo přizpůsobením metod, které byly uvedeny v publikacích L. R. Krepski, S. M. Heilmann a J. K. Rasmussen, Tet. Letters, 4075 (1983) a R. E. Koenigkramer a H. Zimmer, Tet. Letters, 1017 (1980).

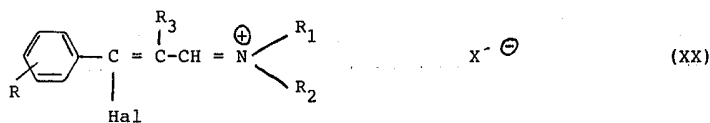
Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y'' znamená atom síry, A má význam uvedený svrchu, a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku v případě substituentů R_1 a/nebo R_2 , přičemž sloučeniny se vyskytují v konfiguraci Z nebo E, působením merkaptanu obecného vzorce XIV



kde

A má význam, uvedený svrchu,

na sloučeninu obecného vzorce XX:



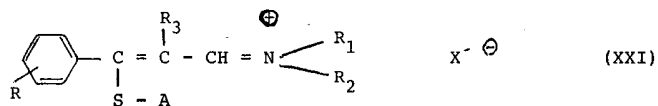
kde

R , R_1 , R_2 a R_3 mají svrchu uvedený význam, s výjimkou atomu vodíku v případě R_1 a/nebo R_2 ,

Hal znamená atom halogenu, například atom chloru nebo bromu a

$\text{X}^- \ominus$ znamená anion, například halogenidový, chlorečnanový, chloristanový, fosforečnanový nebo fluoroboritanový,

s následnou redukcí výsledného meziprojektu obecného vzorce XXI:



kde

jednotlivé symboly mají odpovídající význam.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XIX se sloučeninou obecného vzorce XX se provádí obvykle v chlorovaném rozpouštědle, v alkoholu, etheru nebo ve směsi těchto rozpouštědel za přítomnosti látky, která váže kyselinu, jako například triethylaminu při teplotě v rozmezí 0 až 20 °C.

Redukce meziprojektu obecného vzorce XXI se obvykle provádí působením borohydridu alkalického kovu, například borohydridu sodíku nebo kyanborohydridu sodíku v rozpouštědle, v němž byla prováděna kondenzace sloučeniny obecného vzorce XIX se sloučeninou obecného vzorce XX.

Sloučeniny obecného vzorce XX je možno získat působením oxyhalogenidu fosforečného na sloučeninu obecného vzorce XII, v němž R, R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam, s výjimkou atomu vodíku pro substituenty R₁ a/nebo R₂.

Postup se obvykle provádí v chlorovaném rozpouštědle, například methylenchloridu při teplotě v rozmezí 0 až 20 °C.

Pro zahájení reakce produktu obecného vzorce XIX se sloučeninou obecného vzorce XX není zapotřebí předem izolovat sloučeninu obecného vzorce XX. Po přípravě sloučeniny obecného vzorce XX svrchu uvedeným způsobem stačí přidat do reakční směsi sloučeninu obecného vzorce XIX a látku, která váže kyselinu, a další reakci pak provádět při teplotě 0 až 20 °C a pak redukovat přímo v reakční směsi meziprojekt obecného vzorce XXI svrchu uvedeným způsobem.

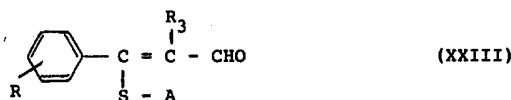
Způsobem podle vynálezu je možno získat sloučeniny obecného vzorce IA, v němž Y⁻ znamená atom síry nebo zbytek obecného vzorce II, a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, působením amoniaku nebo aminu obecného vzorce XXII



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam,

na aldehyd obecného vzorce XXIII



kde

A, R a R₃ mají svrchu uvedený význam,

přičemž sloučenina se nachází v konfiguraci Z nebo E.

Postup se obvykle provádí v organickém rozpouštědle, například v alkoholu jako methanolu, za přítomnosti borohydridu alkalického kovu, například kyanborohydridu sodíku a molekulárního síta při teplotě přibližně 20 °C.

Sloučeniny obecného vzorce XXIII je možno získat působením merkaptanu na produkt obecného vzorce XXIV

P ř í k l a d 9

Při provádění způsobu podle příkladu 1 a při použití příslušných výchozích látek je možno získat následující sloučeniny:

4-difenylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 178 °C,

1-cyklohexyl-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 222 °C,

1-(4-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 170 °C,

4-dimethylamino-1,2-difenyl-1-methyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 160 °C,

1-(4-bromfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 163 °C,

5-dimethyl-1,3-difenyl-3-penten-2-ol, jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 220 °C,

4-dimethylamino-2-fenyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid má formu bílých krystalů o teplotě tání 180 °C,

4-dimethylamino-2-(4-methylfenyl)-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid má formu bílých krystalů o teplotě tání 185 °C,

4-dimethylamino-2-fenyl-1-(3-pyridyl)-2-buten-1-ol (Z), jehož seskvioxalát má formu bílého prášku o teplotě tání 195 °C,

4-dimethylamino-2-fenyl-1-(2-pyridyl)-2-buten-1-ol (Z), jehož seskvioxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 152 °C,

4-dimethylamino-2-fenyl-1-(4-pyridyl)-2-buten-1-ol (Z), jehož oxalát (2,5 molu kyseliny šťavelové na 1 mol produktu) má formu žlutých krystalů o teplotě tání 158 °C,

4-dimethylamino-1-(4-methoxyfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrogenoxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 110 °C,

4-dimethylamino-2-(4-methoxyfenyl)-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrogenoxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 98 °C,

4-dimethylamino-1-(4-fluorfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrogenoxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 125 °C,

1-(2-chlor-6-fluorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrogenoxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 88 °C,

2-(4-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 172 °C,

2-(4-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-buten-1-ol (Z), jehož seskvioxalát je bílá krystalická látka o teplotě tání 187 °C,

4-dimethylamino-2-(4-fluorfenyl)-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá krystalická látka o teplotě tání 141 °C,

1,2-difenyl-4-piperidin-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá krystalická látka o teplotě tání 195 až 196 °C,

2-(4-bromfenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 178 °C,

4-dimethylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá krystalická látka o teplotě tání 140 °C,

1,2-difenyl-4-(1-pyrrolidin)-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá krystalická látka o teplotě tání 106 °C,

1-(3-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid taje při teplotě 185 °C,

1-(3-fluorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid taje při teplotě 165 °C,

1-(2-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), který taje při teplotě 90 °C,

1-(3-methoxy)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid taje při teplotě 160 °C,

1-(2,3-dimethoxyfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), který taje při teplotě 105 °C,

1,2-difenyl-4-methylamino-2-buten-1-ol (Z) ve formě bílých krystalů o teplotě tání 90 °C,

1,2-difenyl-4-ethylamino-2-buten-1-ol (Z) ve formě bílého prášku o teplotě tání 82 °C,

1,2-difenyl-4-(2-propylamino)-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid jsou bílé krystaly o teplotě tání 188 °C,

4-butyloamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid jsou bílé krystaly o teplotě tání 155 °C,

4-allylamino-1,2-difenyl-1-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 113 °C,

1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propen (Z), jehož hydrochlorid jsou bílé krystaly o teplotě tání 176 °C,

1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propen (E), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 146 až 147 °C,

3-(4-chlorfenylthio)-1-dimethylamino-3-fenylthio-2-propen, jehož hydrochlorid je bílý prášek s teplotou tání 226 °C,

1-dimethylamino-3-fenyl-3-(4-pyridylthio)-2-propen (Z), jehož seskvioxalát jsou bílé krystaly o teplotě tání 173 °C,

3-(4-chlorfenyl)-1-dimethylamino-3-fenylthio-2-propen (Z), jehož oxalát jsou bílé krystaly o teplotě tání 183 °C,

1-dimethyl-3-(4-fluorfenyl)-3-fenylthio-2-propen (E), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 160 °C,

1-dimethylamino-4-(4-fluorfenylthio)-3-fenyl-2-propen (Z), jehož oxalát je bílá pevná látka o teplotě tání 163 °C,

3-(4-bromfenyl)-1-dimethylamino-3-fenylthio-2-propen (E), jehož hydrochlorid jsou bílé krystaly o teplotě tání 187 °C,

3-(4-bromfenylthio)-1-dimethylamino-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 252 °C,

1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propen (Z), jehož hydrochlorid jsou bílé krystaly o teplotě tání 176 °C,

4-dimethylamino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (E) jako bílé krystaly o teplotě tání 113 °C,

4-benzoyl-1-dimethylamino-3,4-difenyl-2-buten (Z), jehož oxalát taje při teplotě 170 °C,

4-acetoxy-1-dimethylamino-3,4-difenyl-2-buten (Z), jehož oxalát taje při teplotě 156 °C,

4-dimethylamino-1-ethoxykarbonyloxy-1,2-difenyl-2-buten (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 178 °C,

3-fenyl-3-fenylthio-1-terc.butylamino-2-propen (Z) o teplotě tání 206 °C,

1-dimethylamino-4-methylkarbamoyloxy-3,4-difenyl-2-buten (Z), jehož oxalát taje při teplotě tání 194 °C,

4-amino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z) jako bílá pevná látka s následujícím NMR-spektrém:

(250 MHz, CCl_4):

3,35 ppm (a, 2H : $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)

5,75 ppm (s, 1H : $-\text{CHOH}-$)

5,90 ppm (t, 1H : $-\text{CH}=\text{}$)

7,25 ppm } (m, 10H : aromatické protony),
7,40 ppm }

4-dimethylamino-1-(2-fluorfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 175 °C,

1-(3-bromfenyl)-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 188 °C,

4-dimethylamino-1-(2-methylfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 204 °C,

4-dimethylamino-1-(2-methoxyfenyl)-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z) jako bílý prášek o teplotě tání 77 °C,

4-dimethylamino-2-(3-methoxyfenyl)-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 166 °C,

1-cyklopropyl-4-dimethylamino-2-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož oxalát je bílý prášek o teplotě tání 127 °C,

1-dimethylamino-5-methyl-3-fenyl-2-hexen-4-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek s teplotou tání 163 °C,

4-dimethylamino-1,2-difenyl-3-methyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 212 °C,

3-(2-chlorfenylthio)-1-dimethylamino-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 162 °C,

3-(3-chlorfenylthio)-1-dimethylamino-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 156 až 157 °C,

1-dimethylamino-3-(4-methylfenylthio)-3-fenyl-2-propen (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 197 až 198 °C,

2-(3-chlorfenyl)-1-(3,5-dichlorfenyl)-4-dimethylamino-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 215 °C,

2-(3-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-(3-fluorfenyl)-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 200 °C,

2-(2-chlorfenyl)-4-dimethylamino-1-fenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílá pevná látka o teplotě tání 168 °C a

4-amino-1,2-difenyl-2-buten-1-ol (Z), jehož hydrochlorid je bílý prášek o teplotě tání 180 °C.

P ř í k l a d 10

K roztoku 6 g hydrochloridu 1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propenu (Z) v 68 ml dichlormethanu se přidá při teplotě 0 °C celkem 4,7 g kyseliny m-chlorperbenzoové. Po 24 hodinách míchání při teplotě 20 °C se přidá ještě 4,7 g kyseliny m-chlorperbenzoové a pak se směs míchá ještě 3 hodiny. Pak se reakční směs vlije do 100 ml vody.

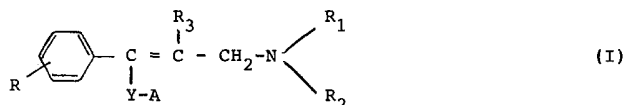
Roztok se upraví na pH 10 přidáním 35% vodného roztoku hydroxidu sodného a pak se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se slije, vysuší se síranem sodným, zfiltruje se a pak se odpaří do sucha za sníženého tlaku 2,7 kPa při teplotě 40 °C. Tímto způsobem se získá odparek, který se rozpustí v 10 ml ethanolu.

K roztoku se přidá 6 ml roztoku plynného chlorovodíku v ethyletheru o koncentraci 3N a vysrážená pevná látka se oddělí filtrací a nechá se překrystalizovat ze směsi 60 ml ethanolu a 5 ml acetonitrilu. Tímto způsobem se získají 2 g hydrochloridu 1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylsulfiny-2-propenu (Z) jako bílá krystalická látka o teplotě tání 268 °C za rozkladu.

Hydrochlorid 1-dimethylamino-3-fenyl-3-fenylthio-2-propen (Z) je možno získat způsobem podle příkladu 9.

P R E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů 3-fenyl-2-propenaminu obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylový zbytek nebo alkoxy skupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo methyl,R₁ a R₂ stejné nebo různé znamenají atomy vodíku nebo alkylový zbytek, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku, nebo tvoří R₁ a R₂ společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, 1-pyrrolidinový nebo piperidinový zbytek,

A znamená alkylový zbytek nebo fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkylový zbytek, alkoxy skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo znamená A pyridyl, benzyl nebo cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku,

Y znamená atom síry, sulfinylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce II



kde

R₆ znamená atom vodíku nebo methyl aR₇ znamená atom vodíku, acetyl, ethoxykarbonyl, methylaminokarbonyl nebo benzoyl,

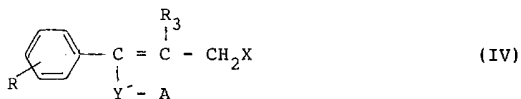
příčemž alkylové skupiny a alkylové části jiných skupin mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, není-li uvedeno jinak, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmakologického hlediska a geometrických i optických isomerů a jejich směsí, vyznačující se tím, že se působí amoniakem, prekursorem aminu nebo aminem obecného vzorce III



kde

R₁ a R₂ mají svrchu uvedený význam,

na sloučeninu obecného vzorce IV



kde

A a R mají svrchu uvedený význam a

(a) X znamená atom chloru a

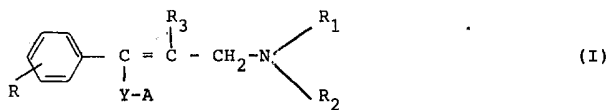
Y⁻ znamená atom síry nebo zbytek obecného vzorce II, v němž R₆ a R₇ mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku pro R₇, nebo

(b) X znamená atom bromu a

Y⁻ znamená atom síry,

příčemž sloučenina obecného vzorce IV se nachází v konfiguraci E nebo Z, potom se popřípadě hydrolyzuje výsledný produkt v případě, že má být získána sloučenina obecného vzorce I, v němž Y znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R₇ znamená atom vodíku a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, poté se izoluje výsledný produkt a popřípadě převede na sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska nebo v případě, že Y znamená atom síry, popřípadě se oxiduje na jinou sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená sulfinylový zbytek a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, potom se izoluje výsledný produkt a popřípadě převede na sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska nebo se popřípadě získané látky rozdělí na geometrické nebo optické isomery nebo se převedou na jejich směs.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu 3-fenyl-2-propenaminu obecného vzorce I



kde

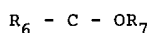
R znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylový nebo alkoxylový zbytek,

R₃ znamená atom vodíku,

R₁ a R₂, stejné nebo různé znamenají atom vodíku nebo alkyl, popřípadě substituovaný alkenylovým zbytkem o 2 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří R₁ a R₂ spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 1-pyrrolidinylový nebo piperidinový zbytek,

A znamená fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkyl, alkoxykupina nebo trifluormethylový zbytek nebo A znamená pyridyl, benzyl nebo cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku,

Y znamená atom síry, sulfinylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce II

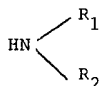


kde

R_6 znamená atom vodíku nebo methyl a

R_7 znamená atom vodíku, acetyl, ethoxykarbonyl, methylaminokarbonyl nebo benzoyl,

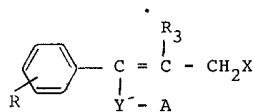
příčemž alkylové zbytky a alkylové části jiných zbytků mají přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, není-li uvedeno jinak, jakož i solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, geometrických i optických isomerů a jejich směsí, vyznačující se tím, že se působí amoniakem, prekursorem aminu nebo aminem obecného vzorce III



kde

R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam

na sloučeninu obecného vzorce IV



kde

A a R mají svrchu uvedený význam a

(a) X znamená atom chloru a

Y^- znamená atom síry nebo zbytek obecného vzorce II, v němž R_6 a R_7 mají svrchu uvedený význam s výjimkou atomu vodíku pro R_7 , nebo

(b) X znamená atom bromu a

Y^- znamená atom síry,

příčemž sloučenina obecného vzorce IV se nachází v konfiguraci E nebo Z, potom se popřípadě hydrolyzuje výsledný produkt v případě, že má být získána sloučenina obecného vzorce I, v němž Y znamená zbytek obecného vzorce II, v němž R_7 znamená atom vodíku a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, poté se izoluje výsledný produkt, popřípadě převede na sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska nebo v případě, že Y znamená atom síry, popřípadě se oxiduje na jinou sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená sulfinylový zbytek a ostatní symboly mají svrchu uvedený význam, potom se izoluje výsledný produkt a popřípadě převede na sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska, nebo se popřípadě získané látky rozdělí na geometrické nebo optické isomery nebo se převedou na jejich směsí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že za použití příslušných výchozích látek se vyrobí 3-fenyl-2-propenaminový derivát, obecného vzorce I,

kde

R znamená methyl,

A znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a

ostatní symboly mají význam uvedený v bodu 1.