



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

236488

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/34
C 07 D 215/22

(22) Přihlášeno 22 07 82
(21) (PV 5591-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 07 81
(P 31 29 444.8) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 16 03 87

(72) Autor vynálezu

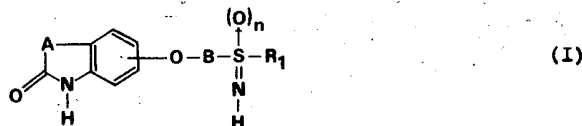
MÜLLER ERICH dr., NICKL JOSEF dr., NARR BERTHOLD dr.,
ROCH JOSEF dr., HAARMANN WALTER dr., BIBERACH (NSR)

(73) Majitel patentu

Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
BIBERACH AN DER RISS (NSR)

(54) Způsob výroby nových sulfiminů

Vynález popisuje způsob výroby nových sulfiminů obecného vzorce I



a jejich solí se silnými kyselinami, zejména jejich fyziologicky snášitelných solí s kyselinami, a léčiva obsahující tyto sloučeniny.

Nové sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména antithrombotický účinek.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I

- n má hodnotu 0 nebo 1,
A znamená dimethylmethylenovou, vinylenovou nebo ethylenovou skupinu,
B představuje přímou alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,
R₁ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou, fenylethylovou, cyklohexylovou, naftyllovou nebo methoxynaftyllovou skupinu, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxy-, cyklohexyl-, fenyl- nebo fluorfenylovou skupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, fenylovou skupinu disubstituovanou alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupinami, atomy chloru nebo/a bromu, přičemž substituenty na fenylovém jádře mohou být stejné

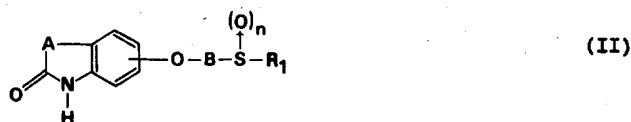
nebo rozdílné, nebo aminofenylovou, hydroxyfenylovou nebo methoxyfenylovou skupinu substituovanou dvěma atomy chloru nebo bromu, dvěma methoxyskupinami nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími vždy 1 až 4 atomy uhlíku.

Zvlášť výhodnými látkami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž

- n má hodnotu 1,
 A znamená dimethylmethylenovou, vinylenovou nebo ethylenovou skupinu,
 B představuje *n*-butylenovou skupinu a
 R_1 znamená methyl- nebo methoxynaftylovou skupinu, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou methoxyskupinou, atomem fluoru nebo chloru, fenylovou skupinu substituovanou dvěma atomy chloru nebo bromu, methyl-bromfenylovou, 4-amino-3,5-dibrom-fenylovou nebo di-*tert*.butyl-hydroxyfenylovou skupinu,

jejich fyziologicky snášitelné soli se silnými kyselinami.

V soulase s vynálezem se shora uvedené nové sloučeniny získají tak, že se sulfoxid obecného vzorce II



ve kterém

$n, A, B, a R_1$ mají shora uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

- X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu a
 R_3 představuje v *o*-poloze disubstituovanou arylovou skupinu, jako 2,4,6-trimethyl-fenylovou nebo 2,4,6-triisopropylfenylovou skupinu, nebo také hydroxyskupinu v případě, že X znamená sulfonylovou skupinu.

Reakce podle vynálezu se účelně provádí v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, jako v methylenchloridu, chloroformu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu či dioxanu nebo v jejich směsi, při teplotě mezi 0 a 50 °C, s výhodou při teplotě mezi 5 a 40 °C. Zvlášť výhodně se tato reakce provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce III k reakci nasazuje bez předcházející izolace nebo se popřípadě připravuje přímo v reakční směsi.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, je popřípadě možno převést na soli se silnými kyselinami. Jako kyseliny přicházejí v úvahu například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina mesitylensulfonová.

Sloučeniny obecných vzorců II a III, používané jako výchozí látky, jsou zčásti známé z literatury nebo je lze získat obvyklými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce III, používané jako výchozí látky, se získají s výhodou reakcí příslušného esteru O-karbonyl- nebo O-sulfonylacethydroxamové kyseliny s kyselinou sírovou a následující extrakcí po přidání báze.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují nové sloučeniny obecného vzorce I cenné farmakologické vlastnosti, zejména antithrombotický účinek. Tyto sloučeniny zvyšují syntézu prostaglandinu I_2 (prostacyklinu), který brzdí shlukování krevních destiček.

Sloučeniny obecného vzorce I dále brzdí metastázování nádorů, což je založeno na jejich následujících vlastnostech:

1. Popisované látky brzdí fosfodiesterasu produkovanou destičkami, která je známa jako látka potlačující metastázování nádorů [H. Gastpar, Thrombosis Research 5, 277 - 289 (1974) a K. V. Honn, Science 212, 1270 - 1272 (1981)].

2. Popisované sloučeniny způsobují silné prodloužení doby krvácení, tzn., že brzdí primární hemostasu, tedy první přilnutí trombocytů na poškozenou cévu za vzniku čisté destičkového thrombu, a to již při velmi nízké dávce. Tuto skutečnost nelze již v případě sloučenin obecného vzorce I vysvětlit pouze omezováním funkce destiček, ale zvyšováním uvolňování prostacyklinu výstelkovými buňkami cév. Toto objasnění potvrzuje i skutečnost, že se neprodlouží doba krvácení v případě, že je přerušena syntéza prostacyklinu výstelkovými buňkami předchozí aplikací látky brzdící cyklooxygenasu. Sloučeniny podle vynálezu tedy v sobě shrnují dosud neznámou, optimální kombinaci dvou účinných principů, a to zvyšování hladiny adenosinmonofosfátu (CAMP) stimulací tvorby (prostacyklin) a současně brzděním jeho odbourávání (brzdění tvorby fosfodiesterasy).

Takto vysvětlené zvýšení prostacyklinové aktivity, popřípadě syntézy prostacyklinu je podle Honna [K. V. Honn, Science 212, 1270 - 1272 (1981)] rovněž příčinou brzdění metastázování nádorů.

Tak například byly níže popsáným způsobem testovány biologické vlastnosti následujících sloučenin:

A = 6-(4-methylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril-mesitylsulfonát,

B = 6-(4-fenylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril,

C = 6-[4-(4-fluorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril,

D = 6-[4-(4-chlorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril,

E = 6-[4-(4-fluorfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril,

F = 6-[4-(4-chlorfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril,

G = 6-[4-(3-methyl-4-bromfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril,

H = 6-[4-(4-terc.butylfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril,

I = 6-[4-(4-cyklohexylfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril,

K = 6-[4-(4-terc.butylfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril,

L = 6-(4-cyklohexylsulfoximinobutoxy)karbostyril a

M = 6-[4-(3,4-dimethoxyfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyryl.

1. Brzdění tvorby fosfodiesterasy

Princip:

cAMP je fosfodiesterasou (PDE) pocházející z různých zdrojů, tedy i z krevních destiček, hydrolyzován na adenosinmonofosforečnou kyselinu (AMP). Tato hydrolyza je inhibována látkami brzdícími tvorbu PDE, a to v závislosti na koncentraci.

Metoda:

Jako fosfodiesterasa se používá supernatant vzniklý při odstředění krevních destiček člověka při 10 000 g, který se zrazí s vodou a pak se nechá znovu rostat.

0,3 ml směsi obsahující 0,1 mol/litr trishydroxyaminomethanu (pH 7,4), 3 mmol/litr chloridu hořečnatého, 1 mmol/litr AMP, 1 μmol/litr ³H-cAMP (specifická aktivita cca 10 MBq/μmol), PDE a testovanou látku nebo vodu v případě kontrolního vzorku, se 15 minut inkubuje při teplotě 37 °C.

Inkubace se přeruší přidáním 0,5 ml síranu zinečnatého (0,266 mol/litr) a 0,5 ml hydroxidu barnatého (0,226 mol/litr), sraženina se odstředí a v kapalině nad usazeninou se zjistí zbylá aktivita nezreagovaného ³H-cAMP. Z porovnání vzorků s obsahem testované látky a vzorků kontrolních se vypočte pro každou testovanou látku koncentrace potřebná pro 50 % brzdící účinek (IC₅₀).

Vypočtené hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce:

Testovaná látka	IC ₅₀ (μmol/litr)
A	45
B	2,0
C	1,2
D	0,84
E	0,40
F	0,17
G	0,039
H	0,24
I	0,052
K	0,21
L	0,68
M	1,6

Brzdící účinek na metastázování nádorů lze podle Gastpara a spol. [viz Thrombosis Research 5, 277 - 289 (1974)] rovněž demonstrovat účinností na zabráňování embolie nádo-rovými buňkami. V tomto případě se testovaná látka aplikuje před transplantací nádorových buněk a sleduje se přežívání pokusných zvířat, například krys, v porovnání s kontrolními zvířaty.

2. Stanovení prodloužení doby krvácení

Organismus člověka, jakož i organismus teplokrevných živočichů je vybaven důmyslným mechanismem, který jej má chránit před ztrátami krve při poranění. Tento systém je tvořen krevními destičkami (thrombocyty), které v důsledku svých adhezivních vlastností rychle uzavírají poškození cévy a tak vyvolávají primární hemostasu. Vedle tohoto čistě buněčného mechanismu zástavy krvácení má tělo ještě systém sražení krve.

U tohoto systému se plasmatický faktor (bílkovina) uvádí do účinné formy, která nakonec způsobuje přeměnu plasmatického fibrinogenu na fibrinovou sraženinu. Systém primární hemostasy, který je v podstatě řízen trombocyty, ale také prostacyklinovou aktivitou cévní stěny, a systém srážení se doplňují ve společné snaze účinně chránit tělo před ztrátami krve.

U četných chorob může i při neporaněném cévním systému dojít k srážecímu procesu, jakož i k shlukování trombocytů. Zeslabování systému srážení krve kumarinem nebo heparinem je známe a lze jej snadno měřit pomocí známých testů srážení krve, při nichž se sleduje prodloužení doby krvácení působením testované látky (doba rekalcifikace plasmy, Quickův test, thrombinový čas apod.)

Protože v případě poranění dochází k první rychlé zástavě v důsledku adheze a agregace trombocytů na stěně cévy, je možno pomocí standardizovaného poranění dobře zjišťovat funkci trombocytů, popřípadě prostacyklinovou aktivitu cévní stěny měřením doby krvácení. Normální doba krvácení u člověka činí zhruba 1 až 3 minuty, ovšem za předpokladu normální funkce trombocytů a jejich dostatečného množství. Při normální počtu trombocytů nasvědčuje tedy prodloužení doby krvácení poruše funkce trombocytů nebo/a zvýšené prostacyklinové aktivitě cévní stěny. Toto se vyskytuje například u několika vrozených poruch funkce trombocytů. Má-li se naproti tomu zabránit snaze trombocytů spontánně se shlukovat s následným uzavřením cévy v arteriálním systému působením léčiva, musí se logicky při úspěšné, na trombocyty nebo cévní stěnu působící terapii, prodloužit vlivem účinné látky doba krvácení. Při aplikaci antithromboticky účinné látky se tedy očekává prodloužení doby krvácení a - protože plasmatický srážecí systém není nijak dotčen - normální doba srážení krve.

Literatura: W. D. Koidel: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967, str. 31: Der Blutstillungsvorgang.

K stanovení doby krvácení se testované látky aplikují bádám myším orálně v dávce 2,5 mg/kg. Po jedné hodině se každému zvířeti ze špičky ocasu odřízne cca 0,5 mm a krev se v intervalech 30 sekund opatrně odsává filtračním papírem. Počet takto získaných krevních skvrn je měřítkem doby krvácení. Každý pokus se provádí na 5 zvířatech. Číselné údaje shrnuté do následující tabulky představují prodloužení doby krvácení v procentech oproti kontrolnímu pokusu.

Testovaná látka	Prodloužení doby krvácení v % po 1 hodině
A	73
B	> 161
C	125
D	53
E	85
F	78
G	> 275
H	> 180
I	> 191
K	> 191
L	> 184
M	> 218

Akutní toxicita

Akutní toxicita testovaných látek byla orientačně zjišťována na skupinách vždy 10 myší, jimž byla orálně podána vždy jednorázová dávka. Pokusné myši byly pozorovány 14 dnů.

Dosažené výsledky jsou shrnuty do následujícího přehledu:

Testovaná látka	Orientační akutní toxicita
A	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)
B	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)
C	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)
D	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)
E	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)
F	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)
G	> 250 mg (žádné z 10 zvířat neuhynulo)

Nové sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se na základě svých shora uvedených farmakologických vlastností hodí k profylaxi thrombo-embolických onemocnění, jako srdečního infarktu, cerebrálního infarktu, tzv. přechodných ischemických záchvatů, Amaurosis fugax, k profylaxi arteriosklerozy a k profylaxi metastas.

K dosažení odpovídajících účinků se popisované sloučeniny účelně podávají dvakrát až čtyřikrát denně v dávce 0,1 až 4 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou 0,2 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti. K tomuto účelu je možno sloučeniny obecného vzorce I, jakož i jejich fyziologicky snášitelné adiční soli se silnými kyselinami zpracovávat, popřípadě s dalšími účinnými látkami, společně s jedním nebo několika obvyklými inertními nosiči nebo/a ředidly, například s kukuřičným škrobem, mléčným cukrem, polyvinylpyrrolidonem, kyselinou citronovou, kyselinou vinnou, vodou, vodným ethanolom, vodným glycerinem, vodným sorbitem, neionogenními tensidy, jako například s polyoxyethylenestery mastných kyselin, vodným polyethylenglykolem, propylenglykolem, cetylstearylalkoholem, karboxymethylcelulosou nebo tuk obsahujícími látkami, jak stuzeným tukem, nebo s vhodnými směsmi těchto materiálů, na obvyklé lékové formy, jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášky, suspenze, kapky, ampule, šňávy nebo čípky.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklady 1

6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

24,0 g (0,84 mol) ethylesteru O-mesitylensulfonylacethydroxamové kyseliny se rozpustí ve 35 ml dioxanu a k roztoku se za intenzivního míchání během 20 minut při teplotě 20 až 23 °C přikape 17 ml 90% kyseliny sírové. Směs se při shora uvedené teplotě míchá ještě 10 minut, pak se vylije do 300 ml vody a ledem a vzniklý O-mesitylensulfonylhydroxylamin se extrahuje 100 ml methylenchloridu. Extrakt se ještě dvakrát promyje ledově chladnou vodou a vysuší se síranem hořečnatým. Do tohoto roztoku se vnese 12,4 g (0,03 mol) 6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Hustá suspenze krystalů, která se jen těžko míchá, se zředí 120 ml ethylacetátu a krystalický 6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril-mesitylensulfonát se odsaje. K získání volné báze se tato sůl suspenduje v 60 ml methanolu a suspenze se promíchá se 17 ml 2N louhu sodného, přičemž všechny pevné materiály přejdou do roztoku, z něhož se po krátké době vysráží bílý 6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril.

Produkt tající při 160 až 161 °C rezultuje ve výtěžku 10,4 g (81,1 % teorie).

Shora popsanou reakcí je možno rovněž uskutečnit za použití chloroformu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu jako rozpouštědla.

Příklad 2

6-[4-(4-terc.butylfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-terc.butylfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 201 až 203 °C rezultuje ve výtěžku 44 % teorie.

Příklad 3

6-[4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 110 až 112 °C rezultuje ve výtěžku 52 % teorie.

Příklad 4

6-[4-(4-cyklohexylfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-cyklohexylfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 174 až 176 °C rezultuje ve výtěžku 65 % teorie.

Příklad 5

6-[4-(4-bifenylylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-bifenylylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 184 až 186 °C rezultuje ve výtěžku 64 % teorie.

Příklad 6

6-[4-(naftyl-2-sulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(2-naftylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 151 až 152 °C rezultuje ve výtěžku 71 % teorie.

P ř í k l a d 7

6-[4-(4-chlorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-chlorfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 150 až 151 °C rezultuje ve výtěžku 60 % teorie.

P ř í k l a d 8

6-[4-(3-methyl-4-bromfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3-methyl-4-bromfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 150 až 152 °C rezultuje ve výtěžku 60 % teorie.

P ř í k l a d 9

6-[4-(3,5-dibrom-4-aminofenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,5-dibrom-4-aminofenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 110 až 113 °C rezultuje ve výtěžku 55 % teorie.

P ř í k l a d 10

6-4-fenylsulfoximinebutoxy)karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-(4-fenylsulfinylbutoxy)karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 161 až 162 °C rezultuje ve výtěžku 60 % teorie.

P ř í k l a d 11

6-[4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylsulfoximino)butoxy] karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylsulfinyl)butoxy] karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 205 až 207 °C rezultuje ve výtěžku 59 % teorie.

P ř í k l a d 12

6-[4-(4-bifenylsulfoximino)butoxy] karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-bifenylsulfinyl)butoxy] karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 236 až 238 °C rezultuje ve výtěžku 76 % teorie.

P ř í k l a d 13

6-[4-(4-fluorfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-fluorfenylsulfinyl)butoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 177 až 179 °C rezultuje ve výtěžku 70 % teorie.

P ř í k l a d 14

6-[4-(4-chlorfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-chlorfenylsulfinyl)butoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 201 až 203 °C rezultuje ve výtěžku 79 % teorie.

P ř í k l a d 15

6-[4-(4-bromfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-bromfenylsulfinyl)butoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při 211 až 213 °C rezultuje ve výtěžku 63 % teorie.

P ř í k l a d 16

6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfinyl)butoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 214 až 216 °C rezultuje ve výtěžku 73 % teorie.

P ř í k l a d 17

6-[4-(2'-fluor-4-bifenylsulfoximino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(2'-fluor-4-bifenylsulfinyl)butoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt tající při teplotě 191 až 193 °C rezultuje ve výtěžku 74 % teorie.

P ř í k l a d 18

6-[4-(3,5-dibrom-4-aminofenylsulfoximino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,5-dibrom-4-aminofenylsulfinyl)butoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 130 až 135 °C rezultuje ve výtěžku 51 % teorie.

P ř í k l a d 19

3,3-dimethyl-5-[4-(4-methylfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(4-methylfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 146 až 147 °C rezultuje ve výtěžku 84 % teorie.

P ř í k l a d 20

3,3-dimethyl-5-[4-(4-terc.butylfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(4-terc.butylfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 195 až 197 °C rezultuje ve výtěžku 85 % teorie.

P ř í k l a d 21

3,3-dimethyl-5-[4-(2-methyl-4-terc.butylfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(2-methyl-4-terc.butylfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 149 až 150 °C rezultuje ve výtěžku 26 % teorie.

P ř í k l a d 22

3,3-dimethyl-5-[4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxyfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt rezultuje ve formě sklovité látky o $R_f = 0,25$ (desky se silikagelem, směs stejných dílů ethylacetátu a methylenchloridu jako eluční činidlo). Výtěžek činí 42 % teorie.

P ř í k l a d 23

3,3-dimethyl-5-[4-(2-naftylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(2-naftylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 120 až 121 °C rezultuje ve výtěžku 64 % teorie.

P ř í k l a d 24

3,3-dimethyl-5-(4-cyklohexylsulfoximinobutoxy)indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-(4-cyklohexylsulfinylbutoxy)indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 108 až 109 °C rezultuje ve výtěžku 77 % teorie.

P ř í k l a d 25

3,3-dimethyl-5-(4-benzylsulfoximinobutoxy)indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-(4-benzylsulfinylbutoxy)indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 98 až 99 °C rezultuje ve výtěžku 82 % teorie.

P ř í k l a d 26

3,3-dimethyl-5-[4-(4-fluorfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(4-fluorfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 101 až 102 °C rezultuje ve výtěžku 90 % teorie.

P ř í k l a d 27

3,3-dimethyl-5-[4-(4-chlorfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(4-chlorfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 136 až 137 °C rezultuje ve výtěžku 76 % teorie.

P ř í k l a d 28

3,3-dimethyl-5-[4-(4-bromfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(4-bromfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 160 až 161 °C rezultuje ve výtěžku 88 % teorie.

P ř í k l a d 29

3,3-dimethyl-5-[4-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(3,4-dichlorfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 147 až 148 °C rezultuje ve výtěžku 68 % teorie.

P ř í k l a d 30

3,3-dimethyl-5-[4-(2,5-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(2,5-dichlorfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt má hodnotu $R_f = 0,3$ (desky se silikagelem, směs stejných dílů ethylacetátu a methylenchloridu jako eluční činidla). Výtěžek činí 18 % teorie.

P ř í k l a d 31

3,3-dimethyl-5-[4-(3-methyl-4-bromfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(3-methyl-4-bromfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 131 až 132 °C rezultuje ve výtěžku 84 % teorie.

P ř í k l a d 32

3,3-dimethyl-5-[4-(2'-fluor-4-bifenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(2'-fluor-4-bifenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 177 až 178 °C rezultuje ve výtěžku 90 % teorie.

P ř í k l a d 33

3,3-dimethyl-5-[4-(3,5-dibrom-4-aminofenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(3,5-dibrom-4-aminofenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 202 až 204 °C rezultuje ve výtěžku 76 % teorie.

P ř í k l a d 34

3,3-dimethyl-5-[4-(4-methoxyfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(4-methoxyfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 140 až 141 °C rezultuje ve výtěžku 71 % teorie.

P ř í k l a d 35

3,3-dimethyl-5-[4-(2-methoxyfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(2-methoxyfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt rezultuje ve formě bezbarvé pryskyřičnaté látky o $R_f = 0,35$ (silikagel, směs ethylenchloridu a ethanolu v poměru 9:1 jako rozpouštědlový systém). Výtěžek činí 52 % teorie.

P ř í k l a d 36

3,3-dimethyl-5-[4-(3,4-dimethoxyfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(3,4-dimethoxyfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 108 až 109 °C rezultuje ve výtěžku 79 % teorie.

P ř í k l a d 37

3,3-dimethyl-5-[4-(6-methoxy-2-naftylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(6-methoxy-2-naftylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 174 až 175 °C rezultuje ve výtěžku 88 % teorie.

P ř í k l a d 38

6-(4-methylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril-mesitylensulfonát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-(4-methylsulfinylbutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 130 až 133 °C rezultuje ve výtěžku 87 % teorie.

P ř í k l a d 39

3,3-dimethyl-5-(4-fenylsulfoximinobutoxy)indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-(4-fenylsulfinylbutoxy)indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 111 až 112 °C rezultuje ve výtěžku 86 % teorie.

Příklad 40

6-[4-(3,4-dimethoxyfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,4-dimethoxyfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 154 až 156 °C rezultuje ve výtěžku 64 % teorie.

Příklad 41

6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Ve 350 ml dimethylformamidu se za míchání rozpustí 145,5 g p-toluensulfonové kyseliny, k roztoku se za míchání přidá nejprve 70,1 g 6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a pak 106,7 g ethylesteru O-mesitylensulfonylhydroxamové kyseliny. Probíhající reakce je mírně exothermní. Příležitostným chlazením se teplota reakční směsi udržuje pod 20 °C. Po 46 hodinách se za intenzivního míchání přidá 350 ml vody až do prvního mírného zákalu. Po přidání suspenze očkovacích krystalů začne během 30 minut za dalšího míchání vykrystalovávat velký podíl reakčního produktu. K dokončení krystalizace se k směsi přidá ještě dalších 300 ml vody, směs se 30 minut míchá, vzniklé krystalická sůl O-mesitylensulfonové kyseliny se odsaje a promyje se vodou. Ještě vlhký filtrační koláč se suspenduje v 500 ml methanolu a k suspenzi se v jediné dávce přidá 100 ml 2N louhu sodného.

Pevná látka na krátkou dobu přejde do roztoku, z něhož se pak začne vylučovat volný sulfoximin v krystalické formě. Směs se ještě 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se produkt odsaje, promyje se ledově chladným methanolem a vysuší se v sušárně s cirkulujícím vzduchem při teplotě 80 °C.

Produkt o teplotě tání 160 až 162 °C rezultuje ve výtěžku 61,7 g (84,9 % teorie).

Příklad 42

6-[3-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)propoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[3-(3,4-dichlorfenylsulfinyl)propoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 144 až 146 °C rezultuje ve výtěžku 67 % teorie.

Příklad 43

6-[5-(3,4-dichlorfenylsulfoximino)pentoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[5-(3,4-dichlorfenylsulfinyl)pentoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 154 až 155 °C rezultuje ve výtěžku 29 % teorie.

P ř í k l a d 44

6-(3-ethylsulfoximinopropoxy)-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-(3-ethylsulfinylpropoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 107 až 109 °C rezultuje ve výtěžku 61 % teorie.

P ř í k l a d 45

6-(4-n-hexylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-(4-n-hexylsulfinylbutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 111 až 113 °C rezultuje ve výtěžku 59 % teorie.

P ř í k l a d 46

6-[4-(2-fenylethylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(2-fenylethylsulfinyl)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylenhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 158 až 159 °C rezultuje ve výtěžku 69 % teorie.

P ř í k l a d 47

5-(4-fenylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 5-(4-fenylsulfinylbutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 159 až 160 °C rezultuje ve výtěžku 76 % teorie.

P ř í k l a d 48

7-(4-fenylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 41 z 7-(4-fenylsulfinylbutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu, ethylesteru O-mesitylensulfonylhydroxamové kyseliny a p-toluensulfonové kyseliny.

Produkt o teplotě tání 137 až 139 °C rezultuje ve výtěžku 81 % teorie.

P ř í k l a d 49

8-(4-fenylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 8-(4-fenylsulfinylbutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu a mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 78 až 80 °C rezultuje ve výtěžku 96 % teorie.

P ř í k l a d 50

6-(3-ethylsulfoximinopropoxy)karbostyrl

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-(3-ethylsulfinylpropoxy)karbostyrlu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 166 až 167 °C rezultuje ve výtěžku 80 % teorie.

P ř í k l a d 51

3,3-dimethyl-5-[4-(3,4-dimethylfenylsulfoximino)butoxy]indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-[4-(3,4-dimethylfenylsulfinyl)butoxy]indolin-2-onu, ethylesteru O-mesitylensulfonylhydroxamové kyseliny a kyseliny p-toluensulfonové.

Produkt o teplotě tání 153 až 154 °C rezultuje ve výtěžku 77 % teorie.

P ř í k l a d 52

3,3-dimethyl-5-(4-methylsulfoximinobutoxy)indolin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 3,3-dimethyl-5-(4-methylsulfinylbutoxy)indolin-2-onu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 123 až 124 °C rezultuje ve výtěžku 98 % teorie.

P ř í k l a d 53

6-(4-methylsulfinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrl-hydrogensulfát

0,12 g sodíku se rozpustí ve 25 ml methanolu, za míchání se přidá 1,3 g 6-(4-methylmerkapto)butoxy)-3,4-dihydrokarbostyrlu a k směsi se při teplotě 17 °C během 40 minut přidá 0,57 g hydroxylamin-O-sulfonové kyseliny, přičemž teplota vystoupí na 22 °C. Reakční směs se přes noc míchá, pak se vysrážený síran sodný odsaje a pozvolným přidáváním etheru k filtrátu se vysráží pryskyřičnatý materiál, který po trituraci s etherem zkrystaluje na poněkud hyroskopickou látku. Tato látka se odsaje a vysuší se ve vakuovém exsikatoru nad chloridem vápenatým.

Produkt o teplotě tání 75 až 80 °C rezultuje ve výtěžku 0,656 g (20 % teorie).

P ř í k l a d 54

6-[4-(3,4-dichlorfenylsulfinino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrl-mesitylensulfonát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,4-dichlorfenylmerkapto)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyrlu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 82 až 83 °C rezultuje ve výtěžku 49 % teorie.

P ř í k l a d 55

6-[4-(3,4-dimethoxyfenylsulfimino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril-mesitylensulfonát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(3,4-dimethoxyfenylmerkaptobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 140 až 145 °C rezultuje ve výtěžku 83 % teorie.

P ř í k l a d 56

6-[4-(2'-fluor-4-bifenylylsulfimino)butoxy]karbostyril-mesitylensulfonát

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(2'-fluor-4-bifenylylmerkaptobutoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 125 až 128 °C rezultuje ve výtěžku 63 % teorie.

P ř í k l a d 57

6-[4-(4-terc.butylfenylsulfimino)butoxy]karbostyril

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1 z 6-[4-(4-terc.butylfenylmerkaptobutoxy]karbostyrilu a O-mesitylensulfonylhydroxylaminu.

Produkt o teplotě tání 145 až 150 °C rezultuje ve výtěžku 55 % teorie.

Analogickým způsobem se připraví rovněž následující sloučeniny:

6-(4-fenylsulfoximinobutoxy)-3,4-dihydrokarbostyril o teplotě tání 127 až 129 °C,

6-[4-(4-fluorfenylsulfoximino)butoxy]-3,4-dihydrokarbostyril o teplotě tání 170 až 173 °C,

6-[4-(4-terc.butylfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril o teplotě tání 208 až 210 °C,

6-[4-(4-cyklohexylfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril o teplotě tání 195 až 197 °C,

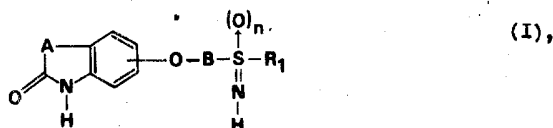
6-(4-cyklohexylsulfoximinobutoxy)karbostyril o teplotě tání 145 až 147 °C,

6-[4-(3-methyl-4-bromfenylsulfoximino)butoxy]karbostyril o teplotě tání 193 až 194 °C,

3,3-dimethyl-5-(4-cyklohexylfenylsulfoximinobutoxy)indolin-2-on o teplotě tání 162 až 163 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových sulfiminů obecného vzorce I

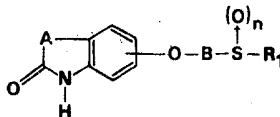


ve kterém

- n má hodnotu 0 nebo 1,
 A znamená dimethylmethylenovou, vinylenovou nebo ethylenovou skupinu,
 B představuje přímou alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,
 R_1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou, fenylethylovou, cyklohexylovou, naftyllovou nebo methoxynaftyllovou skupinu, fenyllovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxy-, cyklohexyl-, fenyl- nebo fluorfenyllovou skupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, fenyllovou skupinu disubstituovanou alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, methoxyskupinami, atomy chloru nebo/a bromu, přičemž substituenty na fenyllovém jádře mohou být stejné nebo rozdílné, nebo aminofenyllovou, hydroxyfenyllovou nebo methoxyfenyllovou skupinu substituovanou dvěma atomy chloru nebo bromu, dvěma methoxyskupinami nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími vždy 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich solí se silnými kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II

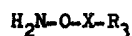
(II),



ve kterém

n , A, B a R_1 mají shora uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



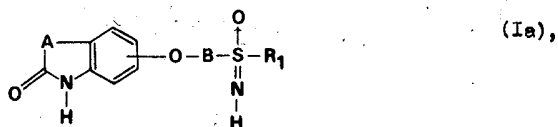
(III),

ve kterém

- X znamená karbonylovou nebo sulfonylovou skupinu a
 R_3 představuje v o-poloze disubstituovanou aryllovou skupinu, jako 2,4,6-trimethylfenyllovou nebo 2,4,6-triisopropylfenyllovou skupinu nebo také hydroxyskupinu v případě, že X znamená sulfonylovou skupinu,

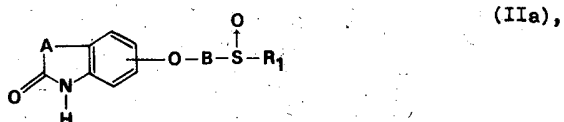
a výsledný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede působením silné kyseliny, na svoji sůl, zejména na svoji fyziologicky snášitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě nových sulfoximinů obecného vzorce Ia



ve kterém

A, B, R₁ a R₂ mají význam jako v bodu, vyznačující se tím, že se sulfoxid obecného vzorce IIa



ve kterém

A, B a R₁ mají význam jako v bodu 1, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IIIa



ve kterém

X má význam jako v bodu 1 a

R_{3a} představuje v o-poloze disubstituovanou aryllovou skupinu, jako 2,4,6-trimethyl-fenylovou nebo 2,4,6-triisopropylfenylovou skupinu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle, například v methylenchloridu, chloroformu, dimethylformamidu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě mezi 0 a 50 °C, s výhodou při teplotě mezi 5 a 40 °C.