

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám

201735 B

(22) Bejelentés napja: 1986. 10. 01. (21) (4151/86)

Bejelentés elsőbbsége: (33) DE
(32) 1985. 10. 02.
(31) P 35 35 167.5

(41) (42) Közzététel napja: 1987. 12. 28.

(45) Megadás meghírdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990. 12. 28.

(51)

NSZO₅
C07C 311/19
C07C 311/14
C07C 311/16
C07C 311/37
A61K 31/18

(72) Feltaláló(k):
dr. WITTE Ernst-Christian Mannheim
dr. WOLFF Hans-Peter Hirschberg-Grossachsen
dr. STEGMEIER Karlheinz Heppenheim,
dr. PILL Johannes Leimen, DE

(73) Szabadalmas:
Boehringer Mannheim GmbH.,
Mannheim, DE

(54) ELJÁRÁS ÚJ SZULFONIL-FENIL-ALKIL-AMINOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű szulfonil-fenil-alkil-aminok, gyógyászatilag elfogadható, bázisokkal képzett sóik, és amennyiben a vegyületek hidroxil- és karboxilcsoportot tartalmaznak laktoneik – a képletben

R₁ halogén-fenil-, fenil-, dihalogén-fenil-, alkoxi-fenil-, alkil-fenil-, alkil-, hidroxil-fenil-, ciano-fenil-, alkanoil- amino-fenil-, halogén-bifenil-, naftil-, trifluor-metil-fenil-, cikloalkil-, di(alkoxi)-fenil-, azido-fenil-, nitro-fenil-, alkanoil-fenil-, halogén-fenil-alkil-, halogén-fenil-alkenilcsoport,

R₂ hidrogénatom, benzil-, alkil-, halogén-cinnamil-, alkanoil-, benzoil-, halogén-benzoil-csoport,

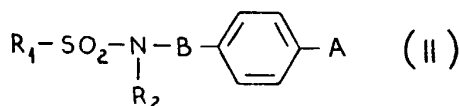
B alkilén-csoport,

A alkil-, alkenil-, formil-, alkil-, formil-, alkil-karbonil-, alkenil-, hidroxil-, alkil-, karboxil-, alkil-, alkil-karbonil-oxi-, alkil-, 1-benzoil-oxi-, alkil-, halogén-alkil- vagy

A -D-R₃ általános képletű csoport, amelyben D -C(=O)- képletű csoport vagy -CH(OH)- képletű csoportot képvisel, és

R₃ alkil-, tetrazolil-amino-karbonil-alkil vagy hidroxil-alkil-csoport.

Az új vegyületek olyan gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként használhatók fel, amelyek elsősorban megnövekedett trombocitaaggregáció vagy a veseműködés megváltozása következtében fellépő megbetegedések kezelésére alkalmazhatók.



HU 201735 B

A leírás terjedelme: 16 oldal, 1 ábra

részletekben hozzáadunk 260 g (1,95 mól) alumínium-trikloridot, jeges hűtés közben még 5 órát keverjük, majd jégre öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, a metilén-kloridos oldatot egyesítjük a tetraklór-etános oldattal és kétszer mossuk vízzel. Nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot etil-acetát és ligroin elegyéből átkristályosítjuk. Kitermelés: 96,1 g (az elméleti 73%-a) 4-propionil-N-acetil-fenetil-amin, amelynek olvadáspontja 94,5–95 °C.

60,0 g (273 millimól) 4-propionil-N-acetil-fenetil-amin és 500 ml 4 n sósavoldat keverékét 10 órát melegítjük forrásban levő vízfürdőn, majd vákuumban bepároljuk és etanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 47,8 g (az elméleti 82%-a) 4-propionil-fenetil-amin-hidroklorid, amelynek olvadáspontja 223–224 °C.

A kiindulási anyagként szolgáló 4-butirol-fenetil-amin analóg módon, a következő köztitermékeken keresztül állítjuk elő:

4-butirol-N-acetil-fenetil-amin kitermelés: az elméleti 87%-a; olvadáspont: 99–101 °C (vízből kristályosítva);

4-butirol-fenetil-amin Kitermelés: az elméleti 89%-a; a hidroklorid olvadáspontja: 228–231 °C.

2. példa

4-bróm-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-fenetil-amid] előállítása

11,4 g (29,8 millimól) 4-bróm-benzolszulfonsav-(4-acetil-fenetilamid)-ot feloldunk 40 ml metanol és 100 ml etanol keverékében és 0 °C-on részletekben hozzáadunk 0,85 g (22,4 millimól) nátrium-bór-hidridet. Az elegyet ezután szobahőmérsékleten keverjük 2 órát, vákuumban bepároljuk, a maradékhoz híg sósavoldatot adunk, metilén-kloriddal kirázzuk és a metilén-kloridos fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk. Ezután bepároljuk és a maradékot toluolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 10,4 g (az elméleti 91%-a); olvadáspont: 125–127 °C.

A leírtal analóg módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket is:

5-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-5-hidroxi-pentánsav- etilészter kitermelés: az elméleti 74%-a; olvadáspont: 89–90 °C (toluol és ligroin elegyéből kristályosítva), (5-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-5-oxo-pentánsav-etilészterből előállítva);

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-benzil-amid] kitermelés: az elméleti 85%-a; olvadáspont: 103–104 °C (toluolból kristályosítva);

benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 64%-a; olvadáspont: 98–100 °C (toluolból kristályosítva);

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-fenetil-amid] kitermelés: az elméleti 82%-a; olvadáspont: 105–107 °C (toluolból kristályosítva);

3,4-diklór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 96%-a; olvadáspont: 108–109 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva);

4-fluor-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-fenetil-amid] kitermelés: az elméleti 73%-a; olvadáspont: 99 °C (etil-acetáttól kristályosítva);

4-metoxi-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-etil)-fenetil-amid] kitermelés: az elméleti 73%-a; olvadáspont:

84–85 °C (toluolból kristályosítva); és a megfelelő benzolszulfonsav-(4-propionil-fenetilamid)-okból a következő vegyületeket:

5 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-benzil-amid] kitermelés: az elméleti 48%-a; olvadáspont: 102–103 °C (toluolból kristályosítva);

10 benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 62%-a; olvadáspont: 107 °C (etil-acetáttól kristályosítva);

15 3-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 95%-a; mézszertű termék, törésmutató n_D^{20}

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 62%-a; olvadáspont: 135–136 °C (toluolból kristályosítva);

15 4-bróm-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 96%-a; olvadáspont: 148–149 °C (etanolból kristályosítva).

20 A megfelelő benzolszulfonsav-(4-butirol-fenetilamid)-okból analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

25 benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 73%-a; olvadáspont: 107–108 °C (vizes etanolból kristályosítva);

25 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-butil)-fenetil-amid] kitermelés: az elméleti 90%-a; olvadáspont: 127–128 °C (toluolból kristályosítva);

30 4-klór-benzolszulfonsav-[3-(4-(1-hidroxi-butil)-fenil)-propilamid] kitermelés: az elméleti 95%-a; olvadáspont: 78–79 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva).

3. példa

35 Benzolszulfonsav-[4-(n-propil)-fenetilamid] előállítása

35 a) 4-(n-propil)-N-acetil-fenetil-amin előállítása
4-propionil-N-acetil-fenetil-amin metanolos oldatát szobahőmérsékleten és légköri nyomáson rázóedényben hidrogénezzük szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében, majd a terméket leszívjuk, vákuumban bepároljuk és kvantitatív kitermeléssel 4-(n-propil)-N-acetil-fenetil-amint kapunk, amelynek olvadáspontja 52 °C.

45 b) 4-(n-propil)-fenetil-amin előállítása

9,3 g (45 millimól) 4-(n-propil)-N-acetil-fenetil-amin, 68 ml 2 n nátrium-hidroxid oldat és 40 ml etanol keverékét visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 20 órát, majd lehűtjük és sósavval megsavanyítjuk.

50 Ezután az etanolt ledesztilláljuk és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, kálium-hidroxiddal erősen meglúgosítjuk, éterrel többször extraháljuk, az egyesített éteres fázisokat kálium-hidroxiddal szárítjuk és bepároljuk. 4,6 g (az elméleti 62%-a) olajos terméket kapunk, amelyet a következő reakcióban további tisztítás nélkül használunk fel.

55 c) Benzolszulfonsav-[4-(n-propil)-fenetilamid] előállítása

60 A b) lépésben kapott terméket az 1. példában leírt módon reagáltatjuk benzolszulfonil-kloriddal; szintelen olajat kapunk az elméleti 66%-ának megfelelő kitermeléssel.

65 Tömegspektrum: MG 303,4
IR-Maximumok: 3280, 1322, 1155 cm^{-1} .

¹H-NMR, 300 MHz (D₆DMSO): delta (ppm)=7,5–7,9, 7,0–7,1, 2,95, 2,63, 2,49, 1,56, 0,88.

4. példa

4-Klór-benzolszulfonsav-[4-(1-propenil)-fenetil-amid] előállítása

a) 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-klór-propil)-fenetil-amid] előállítása

26,7 g (75,4 mmól) 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-fenetilamid], 200 ml metilén-klorid és 100 ml tömény sósav keverékét erőteljesen keverjük 1 óra hosszat, majd vízzel hígítjuk és a diklór-metilén fázist elválasztjuk, vízzel és nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk; a 90–91 °C olvadáspontú vegyületet kvantitatív kitermeléssel kapjuk.

b) 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1-propenil)-fenetil-amid] előállítása

Az a) lépésben kapott termék 1,86 g-ját (5 mmól) nitrogénáramban 150 °C-ra hevítjük, amíg a hidrogén-klorid fejlődés alábbhagy. Ezután az anyagot metilén-kloridban felvesszük, Kieselgel-lel összekeverjük, leszívjuk és bepároljuk. A maradékot toluolban oldjuk és rövid Kieselgel-oszlopon kromatografáljuk. Kitermelés: 1,04 g (az elméleti 62%-a); olvadáspont: 149–150 °C.

Analóg módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket is:

benzolszulfonsav-[4-(1-klór-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 96%-a; olvadáspont: 56–57 °C; és ebből benzolszulfonsav-[4-(1-propenil)-fenetil-amid]

kitermelés: az elméleti 65%-a; olvadáspont: 40–43 °C; továbbá 4-bróm-benzolszulfonsav-[4-(1-klór-propil)-fenetilamid]

kitermelés: az elméleti 96%-a; olvadáspont: 83–85 °C; és ebből 4-bróm-benzolszulfonsav-[4-(propenil)-fenetilamid]

kitermelés: az elméleti 34%-a; olvadáspont: 153–155 °C.

5. példa

4-klór-benzolszulfonsav-(4-formil-fenetilamid) előállítása

11,0 g (33,8 millimól) 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(hidroxi-metil)-fenetilamid], 250 ml metilén-klorid és 30 g aktív mangán-dioxid keverékét 5 órát keverjük szobahőmérsékleten, majd a mangán-dioxidot leszívjuk és a szűrletet bepároljuk. Kitermelés: 10,3 g (az elméleti 94%-a); olvadáspont: 127–128 °C.

Egy másik oxidációs módszert használtunk a 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(3-oxo-propil)-fenetil-amid] előállítására.

12,8 g (59,4 millimól) piridinium-klór-kromát 250 ml metilén-kloriddal készített oldatához szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 14,0 g (39,6 millimól) 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid]-ot, még 1 órát keverjük és az oldatot leöntjük a fel nem oldódott részről. A metilén-kloridos fázist rövid Kieselgel oszlopon kromatografáljuk metilén-kloriddal eluálva és bepároljuk. Kitermelés: 10,8 g (az elméleti 78%-a); olvadáspont: 65–66 °C, az oxim olvadáspontja: 156–158 °C (toluolból kristályosítva).

6. példa

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(3-oxo-but-1-enil)-fenetilamid] előállítása

3,2 g (10 millimól) 4-klór-benzolszulfonsav-(4-formil-fenetilamid), 50 ml abszolút toluol és 3,2 g (10 millimól) 1-trifenil-foszfór-anilidén-2-propanon keverékét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 5 órát, majd lehűtjük, Kieselgel-lel összekeverjük és leszívjuk. A szűrletet bepároljuk és Kieselgel-en oszlopkromatográfián tisztítjuk metilén-kloriddal eluálva. Kitermelés: 1,3 g (az elméleti 36%-a); olvadáspont: 111–113 °C.

7. példa

3-(trifluor-metil)-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] előállítása

a) 3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-kloridot 4-(2-amino-etil)-fenil-ecetsav-etilészterrel reagáltatva az 1. példában leírttal analóg módon 4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil-ecetsav-etil-észtert kapunk az elméleti 76%-ának megfelelő kitermeléssel; olvadáspontja 95–97 °C (etil-acetátból kristályosítva). Az ebből a vegyületből hidrolízissel előállított sav olvadáspontja 119–120 °C (toluolból kristályosítva).

b) 0,92 g (24 millimól) lítium-alanát 300 ml abszolút éterrel készített szuszpenziójába szobahőmérsékleten belecsöpögtetjük 10,0 g (24 millimól) 4-[2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav-etilészter 200 ml dietil-éterrel készített oldatát, és ezután az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 3 órát. A maradék kiindulási anyagot jég-hideg híg ecetsavval elbontjuk, az éteres fázist elválasztjuk, a vizes fázist dietil-éterrel kirázzuk, az éteres fázisokat egyesítjük és nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és a szilárd maradékot toluolból átkristályosítjuk.

A cím szerinti vegyület kitermelése 7,6 g (az elméleti 85%-a); olvadáspontja 70–72 °C.

Ha a megfelelő benzoecsv-etilésztereket a leírttal analóg módon redukáljuk, például a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(hidroxi-metil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 85%-a; olvadáspont: 142–143 °C (toluol és etanol elegyből kristályosítva);

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(5-hidroxi-pentil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 59%-a; olvadáspont: 80–82 °C; előállítása 5-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-valeriánsav-etilészterből (szintelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 5-[4-(2-amino-etil)-fenil]-valeriánsav-etilészterből az elméleti 89%-ának megfelelő kitermeléssel állítottunk elő;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(2-hidroxi-etil)-benzilamid] kitermelés: az elméleti 61%-a; olvadáspont: 125–127 °C (toluol és etanol elegyből kristályosítva); előállítása 4-(4-klór-benzolszulfonil-amino-metil)-fenil-ecetsav-etilészterből (olvadáspontja 95–96 °C toluolból kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-(amino-metil)-fenil-ecetsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 81%-ának megfelelő kitermeléssel;

benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 95%-a; olvadáspont: 70–72 °C;

előállítás 4-[2-(benzolszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav-etilészterből (szintelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon benzolszulfonil-kloridból és 4-(2-amino-etil)-fenil-ecetsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 87%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 78%-a; olvadáspont: 84–86 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav-etilészterből (olvadáspontja 93–95 °C heptán és toluol elegyéből kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-(2-amino-etil)-fenil-ecetsav-etilészterből, az elméleti 84%-ának megfelelő kitermeléssel állítottunk elő;

4-fluor-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 81%-a; olvadáspont: 78–80 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[2-(4-fluor-benzolszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav-etilészterből (olvadáspontja 79–81 °C etil-acetáttól kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-fluor-benzolszulfonil-kloridból és 4-(2-amino-etil)-fenil-ecetsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 87%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-metoxi-benzolszulfonsav- [4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 58%-a; olvadáspont: 87–89 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[2-(4-metoxi-benzolszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav-etilészterből (olvadáspontja 85–87 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon állítottunk elő 4-metoxi-benzolszulfonil-kloridból és 4-(2-amino-etil)-fenil-ecetsav-etilészterből, az elméleti 87%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-izopropil-benzolszulfonsav- [4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 92%-a; olvadáspont: 81–82 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[2-(4-izopropil-benzolszulfonil-amino)-etil]-fenil-ecetsav-etilészterből (olvadáspontja 65–67 °C izopropanolból kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-izopropil-benzolszulfonil-kloridból és 4-(2-amino-etil)-fenil-ecetsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 72%-ának megfelelő kitermeléssel.

A megfelelő 3-fenil-propionsavészterekből analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(hidroxipentil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 59%-a; olvadáspont: 80–82 °C; előállítása 5-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-valeriánsav-etilészterből (szintelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 5-[4-(2-amino-etil)-fenil]-valeriánsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 89%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-benzilamid] kitermelés: az elméleti 74%-a; olvadáspont: 92–94 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 3-[4-(4-klór-benzolszulfonil-amino-metil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 93–94 °C toluolból kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon állítottunk elő 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 3-[4-(amino-metil)-fenil]-propionsavészterből az elméleti 71%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-fluor-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 90%-a; olvadáspont: 77–79 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 3-[4-

(2-(4-fluor-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja: 52–54 °C toluol és ciklohexán elegyéből kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon 4-fluor-benzilszulfonil-kloridból és 3-[4-(amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 85%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 75%-a; olvadáspont: 85–86 °C (heptán és butil-acetát elegyéből kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 65 °C heptán és toluol elegyéből kristályosítva);

3-klór-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 74%-a; olvadáspont: 84–86 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 55–57 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 3-klór-benzolszulfonil-kloridból és 3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 94%-ának megfelelő kitermeléssel;

3-(trifluor-metil)-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 74%-a; olvadáspont: 64–65 °C (ligroin és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 40–41 °C ligroinból kristályosítva);

metánszulfonsav-[4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 67%-a; olvadáspont: 81–82 °C (vízből kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(metánszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 55–56 °C dietil-éterből kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, metánszulfonil-kloridból és 3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 78%-ának megfelelő kitermeléssel;

n-hexánszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 69%-a; olvadáspont: 83–84 °C (vízből kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(n-hexánszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 60–61 °C vízből kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, n-hexánszulfonil-kloridból és 3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 84%-ának megfelelő kitermeléssel;

ciklohexánszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 87%-a; olvadáspont: 85–86 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(ciklohexánszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (szintelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon ciklohexánszulfonil-kloridból és 3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 73%-ának megfelelő kitermeléssel.

A megfelelő 4-fenil-vajsav-etilészterekből analóg módon állíthatók elő a következő 4-(hidroxibutil)-fenil-származékok:

4-fluor-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 75%-a; olvadáspont: 82–84 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(4-fluor-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (szintelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-fluor-benzolszulfonil-klorid-

ból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 92%-ának megfelelő kitermeléssel;

3-klór-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 84%-a; olvadáspont: 85–86 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (olvadáspontja 34–36 °C, viasz-szerű), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 3-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 92%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 87%-a; olvadáspont: 83–85 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (olvadáspontja 55–58 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon állítottunk elő 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből, az elméleti 91%-ának megfelelő kitermeléssel;

3,4-diklór-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 71%-a; olvadáspont: 95–97 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(3,4-diklór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (olvadáspontja 70–73 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 3,4-diklór-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 86%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-bróm-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 89%-a; olvadáspont: 84–85 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(4-bróm-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (olvadáspontja 63–64 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-bróm-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 90%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-hidroxi-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 63%-a; olvadáspont: 111–112 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(4-hidroxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (színtelen olaj, amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-hidroxi-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 86%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [3-(4-(4-hidroxi-butil)-fenil)-propilamid] kitermelés: az elméleti 81%-a; olvadáspont: 95–97 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-[4-(3-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-propil)-fenil]-vajsav-etilészterből (színtelen olaj, amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(3-amino-propil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 92%-ának megfelelő kitermeléssel;

3-(trifluor-metil)-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 97%-a; olvadáspont: 72–73 °C (ligroin és toluol elegyéből kristályosítva); 4-[4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (színtelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon,

3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 92%-ának megfelelő kitermeléssel;

3-metoxi-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 77%-a; színtelen olaj, amelynek törésmutatója: $n_{D}^{20}=1,5591$; előállítása 4-[4-(2-(3-metoxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (színtelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 3-metoxi-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 92%-ának megfelelő kitermeléssel;

3,4-dimetoxi-benzolszulfonsav-[4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 79%-a; olvadáspont: 107–109 °C (etil-acetátból kristályosítva); előállítása 4-[4-(2-(3,4-dimetoxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (színtelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 3,4-dimetoxi-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 72%-ának megfelelő kitermeléssel;

2-metil-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 82%-a; színtelen olaj; előállítása 3-[4-(2-(2-metil-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 50–51 °C ciklohexánból kristályosítva), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 2-metil-benzolszulfonil-kloridból és 3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 94%-ának megfelelő kitermeléssel;

1-naftalinszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 78%-a; olvadáspont: 82–83 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 3-[4-(2-(1-naftalinszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből (olvadáspontja 73–74 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 1-naftalinszulfonil-kloridból és 3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 83%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-N-metil-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 53%-a; színtelen olaj; előállítása 4-[4-(2-(N-metil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (színtelen olaj), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-(metil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 72%-ának megfelelő kitermeléssel;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-N-benzil-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 68%-a; olvadáspont: 71–72 °C; előállítása 4-[4-(2-(N-benzil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből (olvadáspontja 70–71 °C), amelyet az 1. példában leírttal analóg módon, 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-[4-(2-(benzil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészterből állítottunk elő az elméleti 82%-ának megfelelő kitermeléssel.

8. példa

4-azido-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] előállítása

5,5 g (33 millimól) 4-(2-hidroxi-etil)-fenetil-amin, 100 ml metilén-klorid és 3,4 g (33 millimól) trietil-amin jég hideg oldatához lassan hozzácsöpögtetjük 7,2 g (33 millimól) 4-azido-benzolszulfonil-klorid 50 ml metilén-kloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet

ezután 1 órát reagálni hagyjuk jéghidegen, majd kétszer kirázzuk híg kénsavoldattal, kétszer pedig vízzel, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot toluolból kétszer átkristályosítjuk és 7,8 g (az elméleti 64%-a) 90–92 °C olvadáspontú (toluolból kristályosítva) terméket kapunk.

A leírttal analóg módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket: 4-cián-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxietil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 51%-a; olvadáspont: 106–108 °C (toluolból kristályosítva) előállítása 4-cián-benzolszulfonil-kloridból és 4-(2-hidroxietil)-fenetil-aminből;

4-bróm-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 78%-a; olvadáspont: 82–84 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva); előállítása 4-bróm-benzolszulfonil-kloridból és 4-(3-hidroxi-propil)-fenetil-aminből;

4-azido-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 39%-a; olvadáspont: 85–88 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-azido-benzolszulfonil-kloridból és 4-(3-hidroxi-propil)-fenetil-aminből;

4-nitro-benzolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 69%-a; olvadáspont: 117–118 °C (etanolból kristályosítva); előállítása 4-nitro-benzolszulfonil-kloridból és 4-(3-hidroxi-propil)-fenetil-aminből;

4-cián-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 55%-a; olvadáspont: 107–109 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-cián-benzolszulfonil-kloridból és 4-(4-hidroxi-butil)-fenetil-aminből;

4-acetil-benzolszulfonsav- [4-(4-hidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 56%-a; olvadáspont: 109 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-acetil-benzolszulfonil-kloridból és 4-(4-hidroxi-butil)-fenetil-aminből;

4-klór-sztirolszulfonsav- [4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 62%-a; olvadáspont: 111–112 °C (toluolból kristályosítva); előállítása 4-klór-sztirolszulfonil-kloridból és 4-(3-hidroxi-propil)-fenetil-aminből;

4-klór-benzolszulfonsav- [4-(1,3-dihidroxi-propil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 23%-a; olvadáspont: 80–82 °C (vízből kristályosítva); előállítása 4-klór-benzolszulfonil-kloridból és 4-(1,3-dihidroxi-propil)-fenetil-aminből).

9. példa

4-klór-feniletánszulfonsav-[4-(3-hidroxi-propil)-fenetilamid] előállítása

a) 4-klór-feniletánszulfonil-kloridot 3-[3-(2-amino-etil)-fenil]-propionsav-etilészterrel reagáltatva az 1. példában leírttal analóg módon 3-[4-(2-(4-klór-feniletánszulfonil-amino)-etil)-fenil]-propionsav-etilésztert kapunk az elméleti 80%-ának megfelelő kitermeléssel; olvadáspont: 77–78 °C (etanolból kristályosítva).

b) Az a) lépésben kapott etilészter 12,2 g-jának (28 millimól) 112 ml t-butanollal és 2,99 g (79 millimól) nátrium-bór-hidriddel készített, forrásban levő oldatához 1 óra alatt 22,4 ml metanolt csöpögtetünk, az elegyet még 1 órán át forraljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd lehűtjük.

A szirupszerű folyadékhoz vizet adunk, vákuumban besűrítjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk és a maradékot toluolból átkristályosítjuk; 9,08 g (az elméleti 85%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 94–95 °C.

10. példa

4-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav előállítása

a) 4-[4-(2-acetamino-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter előállítása

120,0 g (0,74 mól) N-acetil-fenetil-amin, 1,4 l 1,1,2,2-tetraklór-etánnal készített oldatához 146,0 g (0,89 mól) borostyánkősav-etilészter-kloridot adunk. Az elegyet lehűtjük és 0 °C-on részletekben hozzáadunk 293 g alumínium-kloridot. Még 1 órát keverjük 0 °C-on, majd 4 órát szobahőmérsékleten, jég és sósav keverékébe öntjük és elválasztjuk a tetraklór-etános fázist. Az elválasztott fázist vízzel és nátrium-karbonát oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetáttól átkristályosítjuk; kitermelés 157,4 g (az elméleti 73%-a); olvadáspont: 111–112 °C.

b) 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav előállítása

Az a) lépésben kapott termék 180,0 g-jának (0,62 mól) 1,3 l 6 n sósavoldattal készített keverékét visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 8 órát, majd jeges fürdőn lehűtjük és a kiváló kristályokat leszívjuk. Jéghideg híg sósavoldattal mosva és kálium-hidroxid fölött szárítva 127,5 g (az elméleti 76%-a) hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 232–234 °C (bomlik).

c) 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter előállítása

A b) lépésben kapott sav 127,2 g-jának (0,49 millimól) és 800 ml etanolnak a keverékébe hidrogén-klorid gázt vezetünk keverés közben és az elegyet 2 órát forraljuk visszafolyatós hűtő alatt. Ezután az elegyet alaposan lehűtjük, a kiváló kristályokat leszívjuk, hideg etanollal mossuk és kalcium-klorid fölött szárítjuk. Kitermelés 137,1 g (az elméleti 97%-a) hidroklorid, amelynek olvadáspontja 162–165 °C.

d) 4-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter előállítása

Az előállítást a c) lépésben kapott terméket 3-klór-benzolszulfonil-kloriddal reagáltatva az 1. példában leírttal analóg módon végezzük; kitermelés; az elméleti 81%-a, olvadáspont 64–66 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva).

e) 4-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav előállítása

A d) lépésben kapott termék 5,0 g-jának (11,8 millimól) 18 ml 2 n nátrium-hidroxid oldattal és 20 ml metanollal készített keverékét 3 órát keverjük 50 °C-on, majd a metanolt vákuumban ledestilláljuk és a vizes oldatot dietil-éterrel extraháljuk; ezután 6 n sósavoldattal megsavanyítjuk, a kiváló savat leszívjuk, vízzel mossuk és kálium-hidroxid fölött szárítjuk. Kitermelés 4,6 g (kvantitatív), olvadáspont 126–128 °C.

A megfelelő szulfonsavkloridokkal végzett reagáltatással és ezt követő elszappanosítással analóg módon a következő vegyületek állíthatók elő:

4-[4-(4-klór-benzolszulfonil-amino-metil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 97%-a; olvadáspont: 104–106 °C (xilolból kristályosítva); és ebből

4-[4-(4-klór-benzolszulfonil-amino-metil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 76%-a; olvadáspont: 185–186 °C (etil-acetátból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-fluor-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 76%-a; olvadáspont: 104–105 °C (etil-acetátból kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(4-fluor-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 75%-a; olvadáspont: 138 °C (etil-acetátból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-bróm-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 77%-a; olvadáspont: 108–109 °C (toluolból és heptán elegyéből kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(4-bróm-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 96%-a; olvadáspont: 145–148 °C;

4-[4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 86%-a; olvadáspont: 83–85 °C (toluolból kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 87%-a; olvadáspont: 120–121 °C (toluol és etil-acetát elegyéből kristályosítva);

4-[4-(2-(2-metoxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 87%-a; olvadáspont: 82–84 °C (toluolból kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(2-metoxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 83%-a; olvadáspont: 146 °C (etanolból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-klór-fenetilszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 88%-a; olvadáspont: 112 °C (etanolból kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(4-klór-fenetilszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 74%-a; olvadáspont: 143–144 °C (etanolból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-klór-sztirolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 83%-a; olvadáspont: 98–100 °C (etanolból kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(4-klór-sztirolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 68%-a; olvadáspont: 152–153 °C (toluol és etil-acetát elegyéből kristályosítva);

4-[4-(2-(4-hidroxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 64%-a; olvadáspont: 139–142 °C (ecetsavból kristályosítva); és ebből

4-[4-(2-(4-hidroxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 81%-a; olvadáspont: 163–164 °C (etanolból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-metoxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 85%-a; olvadáspont: 83–84 °C (toluolból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-metil-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 71%-a; olvadáspont: 91–92 °C (toluolból kristályosítva).

5 4-[4-(3-amino-propil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter felhasználásával állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

4-[4-(3-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-propil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 91%-a; olvadáspont: 84 °C (toluolból kristályosítva); és ebből

4-[4-(3-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-propil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 95%-a; olvadáspont: 147–149 °C.

15

11. példa

4-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav előállítása

7,8 g (30 millimól) 4-[4-(2-amino-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-hidroklorid és 8,4 g (60 millimól) kálium-karbonát 45 ml vízzel készített oldatához 80 °C-on részletekben hozzáadunk 7,2 g (34 millimól) 4-klór-benzolszulfonil-kloridot, további másfél órát keverjük 80 °C-on, majd lehűtjük. Az elegyet megsavanyítjuk, a kiváló savat leszívjuk, vízzel mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 8,3 g (az elméleti 69%-a), olvadáspont: 152 °C (vizes acetontól kristályosítva).

25

12. példa

4-[4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav laktonjának előállítása

9,0 g (19,6 millimól) 4-[4-(2-(3-(trifluor-metil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter 150 ml etanollal készített jéghideg oldatához kis részletekben 1,0 g (26,3 millimól) nátrium-tetrahidro-borátot adunk és az elegyet 4 órát keverjük szobahőmérsékleten. Ezután az etanolt vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot jeges vízzel hígítjuk és híg kénsavoldattal megsavanyítjuk. Olajos anyag válik ki, ami kristályosodik; a kristályokat leszívjuk, szárítjuk és toluolból átkristályosítjuk. Kitermelés 7,8 g (az elméleti 86%-a) lakton, amelynek olvadáspontja 98–100 °C.

40

13. példa

4-[4-(2-(4-bróm-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav laktonjának előállítása

A cím szerinti vegyületet 4,42 g (10 millimól) 4-[4-(2-(4-bróm-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav 120 ml toluollal és egy csipetnyi p-toluol-szulfonsavval készített oldatának 4 órás hevítésével állítjuk elő. Lehűtés után az elegyet nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk, nátrium-szulfát fölért szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kitermelés kvantitatív, a termék olvadáspontja 95–98 °C.

55

Analóg módon állítjuk elő a 4-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav laktonját is; a kitermelés kvantitatív, a termék olvadáspontja 78–79 °C.

60

14. példa

4-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav előállítása

A fenti sav etilésztere 11,0 g-jának (25,8 millimól), 30 ml etanolnak és 50 ml 2 n nátrium-hidroxidnak

65

a keverékét 5 órát forraljuk visszafolyató hűtő alatt, az etanolt ledesztilláljuk és a amradékot vízzel hígítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd megsavanyítjuk 2 n kénsavoldattal és etil-acetáttal újra extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd bepároljuk. Kitermelés: 7,1 g (az elméleti 69%-a), a termék olvadáspontja 94–95 °C (etil-acetát és ligroin elegyéből kristályosítva).

Analóg módon állíthatjuk elő a következő vegyületeket:

4-[4-(2-(4-fluor-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav kitermelés: az elméleti 93%-a; olvadáspont: 94–95 °C;

4-[4-(2-(benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 97%-a; olvadáspont: 155–156 °C (toluol és etil-acetát elegyéből kristályosítva);

4-[4-(2-(naftalin-1-szulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 85%-a olvadáspont: 158–159 °C (etanolból kristályosítva);

4-[4-(2-(N-metil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 76%-a; olvadáspont: 118–119 °C (etanolból kristályosítva);

4-[4-(2-(N-benzil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 84%-a; olvadáspont: 157–158 °C (etanol és etil-acetát elegyéből kristályosítva);

4-[4-(2-(N-(4-klór-cinnamil)-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 80%-a; olvadáspont: 125–126 °C (etanolból kristályosítva);

5-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-5-hidroxi-pentánsav kitermelés: az elméleti 91%-a; olvadáspont: 142–143 °C (etil-acetáttól kristályosítva);

5-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-5-oxo-pentánsav kitermelés: az elméleti 88%-a; olvadáspont: 175–176 °C (etanolból kristályosítva);

4-[4-(2-(4-(4-klór-fenil)-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav kitermelés: az elméleti 88%-a; olvadáspont: 191 °C (jégecetből kristályosítva).

15. példa

4-[4-(2-(4-bróm-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav előállítása

A hidroxisav laktonját melegen feloldjuk 2 n nátrium-hidroxid oldat számított mennyiségében, az oldatot lehűtjük és hozzáadjuk a nátrium-hidroxiddal ekvivalens mennyiségű ecetsavat, eközben a sav kiválik. Vizes mosással és szobahőmérsékleten kálium-hidroxid fölött végzett szárítással a savat gyakorlatilag kvantitatív kitermeléssel kapjuk (azonosítása tömegspektroszkópia és vékonyrétegekromatográfia alapján); olvadáspontmeghatározásnál azonnal újra laktonná alakul. A trisz(trimetil-szilil)-származék tömegspektroma 657.

16. példa

4-[4-(2-(3-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-hidroxi-butánsav dinátriumsójának előállítása

A 15. példa szerinti hidroxid-butánsav laktonját tartalmazó elegyet pontosan 2 ekvivalensnyi nátrium-hidroxid oldattal (0,1 n nátrium-hidroxid oldat for-

májában) melegítjük, vákuumban bepároljuk és vákuumexszikkátorban kálium-hidroxid fölött szárítjuk. A kitermelés kvantitatív; olvadáspont 145 °C-tól.

17. példa

4-hidroxi-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] előállítása

1,1 g (29 millimól) lítium-[tetrahydro-alumínát (III)] és 50 ml abszolút tetrahydrofurán szuszpenziójához szobahőmérsékleten hozzácsöpögtetjük 5,9 g (14,5 millimól) 4-[4-(2-(4-hidroxi-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter 100 ml abszolút tetrahydrofuránnal készített oldatát és ezután 6 órát forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Ezt követően vizes ecetsavval megbontjuk, a hidroxi-csapadékról leszívjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, etil-acetáttól átkristályosítjuk. Kitermelés: 2,6 g (az elméleti 61%-a); olvadáspont: 133–135 °C.

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-benzilamid] kitermelés: az elméleti 56%-a; olvadáspont: 142–143 °C (etanolból kristályosítva);

4-fluor-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 62%-a; olvadáspont: 75–77 °C (ligroin és dietil-éter elegyéből kristályosítva);

3-klór-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 71%-a; olvadáspont: 75–76 °C (butil-acetáttól kristályosítva);

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 55%-a; olvadáspont: 101 °C;

2-metoxi-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 74%-a; színtelen olaj; törésmutató: $n_D^{20}=1,5571$,

4-metil-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 79%-a; olvadáspont: 103–105 °C (etil-acetáttól kristályosítva);

4-metoxi-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 65%-a; olvadáspont: 78–80 °C (etil-acetáttól kristályosítva);

4-klór-benzolszulfonsav-[3-(4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenil)-propilamid] kitermelés: az elméleti 85%-a; olvadáspont: 110–112 °C (heptán és toluol elegyéből kristályosítva);

3-(trifluor-metil)-benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 96%-a; színtelen olaj; $n_D^{20}=1,4762$;

benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 71%-a; olvadáspont: 96–97 °C (toluolból kristályosítva).

18. példa

Benzolszulfonsav-[4-(4-hidroxi-1-oxo-butil)-fenetilamid] előállítása

6,0 g (17,2 millimól) benzolszulfonsav-[4-(1,4-dihidroxi-butil)-fenetilamid] 100 ml metilén-kloriddal készített oldatához keverés közben lassan 30 g mangándioxidot adunk, ezután körülbelül 15 percig keverjük és leszívjuk. Bepárlás és butil-acetáttól, majd toluol és etanol keverékből végzett átkristályosítás után 3,2 g (az elméleti 54%-a) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 89–90 °C; melegítésre enyhén bomlik.

19. példa

4-Klór-benzolszulfonsav-[4-(2-acetoxi-etil)-N-acetil-fenetilamid] előállítás

5,5 g (16 mmól) 4-klór-benzolszulfonsav-(4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] és 3,6 g (36 mmól) trietil-amin 100 ml metilén-kloriddal készített szuszpenziójához 0 °C-on lassan hozzácsöpögtetjük 2,54 g (32 mmól) acetil-klorid 25 ml metilén-kloriddal készített oldatát és az elegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután nátrium-karbonát oldattal, híg sósavoldattal és többször vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Kieselgel-en, metilén-kloriddal kromatografálva 4,0 g (az elméleti 56%-a) szintelen olajat kapunk. ¹H-NMR, 300 MHz (D₆DMSO): delta (ppm)= 7,96, 7,67, 7, 19±9, 4,19, 2,86, 3,96, 2,94, 2,13, 1,96.

Analóg módon állítható elő a következő vegyület: benzolszulfonsav-[4-(1-benzoil-oxi-propil)-N-benzoil-fenetilamid],

¹H-NMR, 300 MHz (D₆DMSO): delta (ppm) 6,9–8,1, 5,82, 1,93, 0,89, 3,99, 2,89, kitermelés: az elméleti 82%-a, szintelen olaj,

benzolszulfonsav-[4-(1-hidroxi-propil)-fenetilamid]-ből, 2 mól benzoil-kloriddal.

20. példa

4-klór-benzolszulfonsav-(4-propionil-N-acetil-fenetilamid) előállítás

16,0 g (45,5 millimól) 4-klór-benzolszulfonsav-(4-propionil-fenetilamid), 5,1 ml (50 millimól) trietil-amin és 200 ml metilén-klorid jéghideg keverékéhez lassan hozzácsöpögtetjük 3,57 g (45,5 millimól) acetil-klorid 50 ml metilén-kloriddal készített oldatát. Ezután szobahőmérsékleten keverjük 2 óra hosszat, 2 n sósavoldattal, majd többször vízzel extraháljuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Kieselgel-en, toluol és etil-acetát 12:1 térfogatarányú elegyével kromatografálva 10,2 g (az elméleti 57%-a) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 91–92 °C (heptán és toluol elegyből kristályosítva).

Analóg módon állíthatók elő a következő vegyületek:

4-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészterből

– acetil-kloriddal

4-[4-(2-(N-acetil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 64%-a; olvadáspont: 107–108 °C;

– oktanoil-kloriddal

4-[4-(2-(N-oktanoil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 69%-a; olvadáspont: 85–86 °C (etanolból kristályosítva);

– palmitoil-kloriddal

4-[4-(2-(N-palmitoil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 65%-a; olvadáspont: 86–87 °C (etanolból kristályosítva);

– 4-klór-benzoil-kloriddal

4-[4-(2-(N-{4-klór-benzoil}-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 67%-a; olvadáspont: 104–105 °C (etanolból kristályosítva).

21. példa

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-N-oktanoil-fenetilamid] előállítás

5,5 g (16 millimól) 4-klór-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid], 1,8 g (18 millimól) trietil-amin és 100 ml metilén-klorid keverékéhez 0 °C-on lassan hozzácsöpögtetjük 2,63 g (16 millimól) oktanoil-klorid 25 ml metilén-kloriddal készített oldatát. Ezután 1 óra hosszat 0 °C-on és további 2 órát szobahőmérsékleten tartjuk, híg sósavoldattal és vízzel kirázzuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Kieselgel-en, metilén-kloriddal kromatografálva 3,8 g (az elméleti 51%-a) 55 °C olvadáspontú terméket kapunk.

15 Analóg módon állítható elő

4-klór-benzoil-kloriddal a

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-N-(4-klór-benzoil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 59%-a; olvadáspont: 112 °C.

20

22. példa

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(4-hidroxi-butil)-N-(4-klór-cinnamil)-fenetilamid] előállítás

a) 4-[4-(2-(N-{4-klór-cinnamil}-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészter (KS 1749) előállítás

10,0 g (24,4 millimól) 4-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav-etilészter 80 ml etanolal készített oldatához hozzáadunk egy 24,4 milligrammatomnyi nátriumot tartalmazó nátrium-metilát-oldatot, az elegyet szárazra pároljuk, dietil-éterrel összekeverjük és a nedvesség kizárásával leszívjuk. A söt feloldjuk 50 ml abszolút dimetil-formamidban, hozzáadunk 4,62 g (24,7 mól) 4-klór-cinnamil-kloridot és 3 órát 80 °C-on tartjuk. Lehűtés után vízzel összekeverjük, dietil-éterrel kirázzuk és az éteres fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk. Bepárlással 11,9 g (az elméleti 87%-a) 65–67 °C olvadáspontú terméket kapunk.

40

b) 4-[4-(2-(N-{4-klór-cinnamil}-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-vajsav előállítás

A cím szerinti vegyületet az a) lépésben kapott észtert a 15. példában leírttal analóg módon elszápanosítva állítjuk elő; kitermelés: az elméleti 78%-a; olvadáspont: 112–113 °C (etanolból kristályosítva).

45

c) A cím szerinti végtermék előállítás

4,5 g (8,5 millimól) b) lépésben kapott sav, 0,86 g (8,5 millimól) abszolút trietil-amin és 30 ml abszolút tetrahidrofuran keverékéhez -5 °C-on 15 perc alatt hozzácsöpögtetjük 0,92 g (8,5 millimól) klór-hangyasav-etilészter 15 ml abszolút tetrahidrofuranal készített oldatát. Ezután 30 percig keverjük -5 °C-on, a kicsapódó trietil-ammónium-kloridot leszívjuk és a szűrletet 10–15 °C-on 30 perc alatt hozzácsöpögtetjük 0,8 g (21 millimól) nátrium-[tetra-hidrido-borát(III)] vizes szuszpenziójához. Az elegyet 2 órát keverjük szobahőmérsékleten, a tetrahidrofuránt ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 2 n nátrium-hidroxid oldatban és a nátrium-hidroxidos fázist metilén-kloriddal többször extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és Kieselgel-en metilén-kloriddal kromatografálva 2,4 g (az elméleti 55%-a) 80 °C olvadáspontú terméket kapunk.

65

Hasonlóképpen állíthatjuk elő a következő vegyületet:

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-N-metil-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 61%-a; színtelen olaj, törésmutató $n_{D}^{20}=1,5776$; 2-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-ecetsav-etilésztert metil-joddal reagáltatva, majd a kapott 2-[4-(2-(N-metil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-ecetsav-etilésztert (kitermelés az elméleti 56%-a, színtelen olaj) lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-mal redukáljuk.

23. példa

A 22. példában leírt módszert alkalmazva szulfonamidok alkilezésére például a következő vegyületet állíthatjuk elő.

4-[4-(2-(4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészterből

– metil-joddal

4-[4-(2-(N-metil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: 92%; színtelen olaj; törésmutató $n_{D}^{20}=1,5589$;

– benzil-kloriddal

4-[4-(2-(N-benzil-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 85%-a; olvadáspont: 99–100 °C (etanolból kristályosítva);

– 4-klór-cinnamil-kloriddal

4-[4-(2-(N-{4-klór-cinnamil})-4-klór-benzolszulfonil-amino)-etil)-fenil]-4-oxo-butánsav-etilészter kitermelés: az elméleti 74%-a; olvadáspont: 78–80 °C (etanolból kristályosítva);

4-klór-benzolszulfonsav-[4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid]-ből

– 4-klór-cinnamil-kloriddal

4-klór-benzolszulfonsav-[N-(4-klór-cinnamil-4-(2-hidroxi-etil)-fenetilamid] kitermelés: az elméleti 71%-a; olvadáspont: 100–101 °C (toluolból kristályosítva).

24. példa

(D,L)-4-Klór-benzolszulfonsav-(4-acetil-fenil-etil-amid)

7,9 g (41 mmól) 4-klór-benzolszulfon-amidot 40 ml metanolban oldunk, hozzáadunk 3,8 ml 30%-os nátrium-metilát-oldatot (20,5 mmól NaOMe) és a reakcióelegyet szárazra pároljuk. Ezután hozzáöntünk 4,65 g (20,5 mmól) 4-acetil-fenil-etil-bromidból és 50 ml dimetil-formamidból készített oldatot és keverés közben 3 órán át 70 °C-on tartjuk. A lehűlt oldatot vízbe bekeverjük és éterrel kirázzuk. Az éteres extraktumot vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és kavasavgél-oszlopon szűrjük. Ezt követően bepároljuk, a maradékot toluolban oldjuk, kevés ciklohexánt adunk hozzá és a kivált 4-klór-benzolszulfonamidot leszivatjuk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot kavasavgél-oszlopon ciklohexán és éter (7+3 térfogatarányú) elegyével kromatografáljuk. Bepárlás után 2,15 g terméket kapunk (kitermelés 31%), amely 109 °C-on olvad.

25. példa

4-[2-(4-klór-fenil-szulfonil-amino)-etil]-fenil-4-oxo-butánsav-N-(1H-tetrazol-5-il)-amid

4,0 (9,4 mmól) 4-[2-(4-klór-fenil-szulfonil-amino)-etil]-fenil-4-oxo-butánsav 40 ml vízmentes tetra-

hidrofuránnal készített szuszpenziójához 50 °C-on 1,53 g (9,4 mmól) karbonil-bisimidazolt adunk és 10 percig reagáltatjuk. 1,31 g (9,4 mmól) 4-nitro-fenol hozzáadása után 50 °C-on 10 percig utánkeverjük, majd 0,8 g (9,4 mmól) vízmentes 1H-5-amino-tetrazolt adunk hozzá és 60 °C-on 3 órán át keverjük. Ezt követően bepároljuk, a maradékot összekeverjük jéggel és híg hidrogén-klorid-oldattal, majd leszivatjuk. Forró metanolal végzett digerálás és szárítás után a cím szerinti vegyület 2,8 g-ját kapjuk (kitermelés: 61%). A termék olvadáspontja 208 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

15 1. Eljárás a (II) általános képletű szulfonil-fenil-alkil-aminok, gyógyászatiilag elfogadható, bázisokkal képzett sóik, és amennyiben a vegyületek hidroxil- és karboxilcsoportot tartalmaznak laktonejaik – a képletben

20 R₁ jelentése halogén-fenil-csoport, fenilcsoport, dihalogén-fenil-csoport, 1–4 szénatomos alkoxi-fenil-csoport, 1–5 szénatomos alkil-fenilcsoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, hidroxil-fenil-csoport, ciano-fenil-csoport, 1–4 szénatomos alkanol-amino-fenil-csoport, 25 halogén-bifenilil-csoport, naftilcsoport, trifluor-metil-fenil-csoport, 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport, di(1–4 szénatomos alkoxi)-fenil-csoport, azido-fenil-csoport, nitro-fenil-csoport, 1–4 szénatomos alkanol-fenil-csoport, halogén-fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, halogén-fenil-(2–4 szénatomos alkenil)-csoport,

30 R₂ jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoport, halogén-cinnamil-csoport, 1–18 szénatomos alkanolcsoport, benzilcsoport, halogén-benzil-csoport,

35 B jelentése 1–4 szénatomos alkilén-csoport,

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 2–4 szénatomos alkenilcsoport, formil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, formilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-karbonil-(2–4 szénatomos alkenil)-csoport, hidroxil-(1–5 szénatomos alkil)-csoport, karboxil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, benzil-oxi-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, halogén-(1–4 szénatomos alkil)-csoport vagy

45 A jelentése -D-R₃ általános képletű csoport, amelyben D -C(=O)-képletű csoport vagy -CH(OH)- képletű csoportot képvisel, és

50 R₃ 1–4 szénatomos alkilcsoport, tetrazolil-amino-karbonil- (1–4 szénatomos alkil)- vagy hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)- csoport –

előállítására, a benzol-szulfonsav-(4-acetil-fenilamid) kivételével, azzal jellemezve, hogy

55 a) valamely (III) általános képletű amint vagy sóját – a képletben R₂, B és A jelentése a tárgyi körben megadott – egy (IV) általános képletű szulfonsavval vagy annak származékával – a képletben R₁ jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy

60 b) valamely (V) általános képletű szulfonamidot – a képletben R₁ és R₂ jelentése a tárgyi körben megadott – egy (VI) általános képletű vegyülettel – a képletben A és B jelentése a tárgyi körben megadott, X jelentése reakcióképes csoport – reagáltatunk, és 65 kívánt esetben, tetszőleges sorrendben

i) az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, olyan képletű vegyületekké redukáljuk, ahol A jelentése hidroxil-(1-4 szénatomos)-alkil-csoport, vagy

ii) az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, olyan vegyületekké alakítjuk át, ahol A jelentése halogén-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, majd ezt a csoportot 2-4 szénatomos alkenilcsoporttá alakítjuk át, vagy

iii) az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, olyan vegyületekké oxidáljuk, ahol A jelentése formil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport vagy

iv) az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése formilcsoport, módosított Wittig-reakcióval olyan vegyületekké alakítjuk át, ahol A jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-(2-4 szénatomos)-alkenil-csoport, vagy

v) az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése 1-4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, olyan vegyületekké alakítjuk át, ahol A jelentése hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

vi) az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben A jelentése -D-R₃ általános képletű csoport, ahol D jelentése -CH(OH)- képletű csoport, olyan vegyületekké oxidáljuk, ahol D jelentése -C(=O) csoport, vagy

vii) az olyan (II) általános képletű vegyületekből, amelyekben A jelentése hidroxil- és karboxilcsoportot tartalmazó alkilcsoport, laktont képezünk, vagy

viii) az olyan (II) általános képletű vegyületekből, amelyekben A jelentése észterezett karboxilcsoport, illetve karboxilcsoport, a szabad vegyületet, illetve az észtert képezzük, vagy

ix) a (II) általános képletű szabad vegyületből bázissal sót képezünk, vagy

x) az aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet acilezzük vagy alkilezzük, vagy

xi) a hidroxilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet acilezzük, vagy

xii) az olyan (II) általános képletű vegyületekből, amelyek karboxilcsoportot tartalmaznak, amidot képezünk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (II) általános képletű szulfonil-fenil-alkil-aminok, és amennyiben a vegyületek hidroxil- és karboxilcsoportot tartalmaznak laktoneik előállítására, amelyeknek képletében

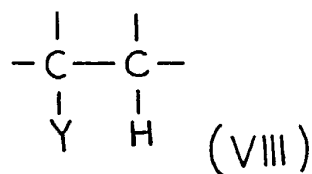
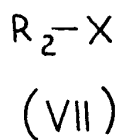
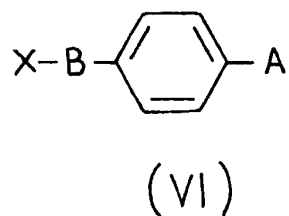
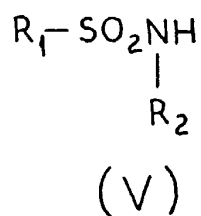
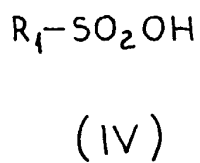
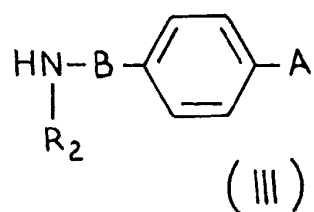
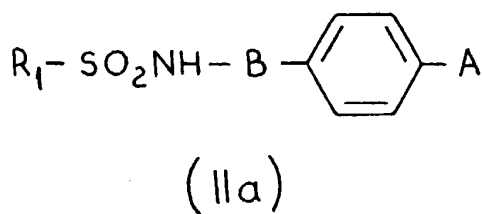
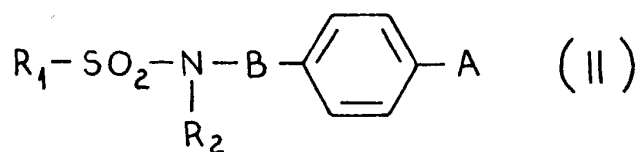
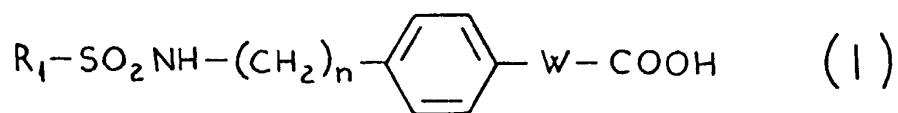
R₁ jelentése metil-, etil- vagy n-hexil-csoport, ciklohexilcsoport, fenilcsoportján halogénatommal helyettesített fenetil- vagy sztirilcsoport, adott esetben halogénatommal, metil-, i-propil-, trifluor-metil-, metoxi-, hidroxil-, ciano-, nitro-, azido-, vagy acetyl-aminocsoporttal helyettesített fenilcsoport, továbbá nafilcsoport vagy halogénatommal helyettesített bifenilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, metil-, acetyl-, oktanoil- vagy hexadekanoilcsoport, vagy adott esetben halogénatommal helyettesített benzoilcsoport vagy benzilcsoport vagy fenilcsoportján halogénatommal helyettesített cinnamilcsoport,

B jelentése metilén-, etilén- vagy propilén-csoport, és

A jelentése adott esetben hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, formilcsoporttal, acetyl-oxi-csoporttal vagy benzoil-oxi-csoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített etil-, propil-, vagy butilcsoport, továbbá hidroxil-metil-, formil-, propenil- vagy acetyl-vinil-csoport, vagy hidroxilcsoporttal helyettesített acetyl-, propionil- vagy butirilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (II) általános képletű szulfonil-fenil-alkil-amin, annak gyógyszerileg elfogadható, bázissal képzett sóját, és amennyiben a vegyületek karboxil- és hidroxilcsoportot tartalmaznak, laktoneik – a képletben R₁, R₂, A és B jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott – egymagában vagy a gyógyszerkészítésnél szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé dolgozzuk fel.



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
AGUILAR & TÁRSA Kft – GYŐR
Felelős vezető: Javier Aguilar ügyvezető ig.