

(19) H U

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

**199408 B**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1988.07.27.

(21) 4002/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:

P 37 24 923.1 87.07.28. DE

(51) Int.Cl.

C 07 C 321/14

C 07 C 321/24

C 07 C 317/04

C 07 C 317/14

C 07 D 307/04

A 61 K 31/10

A 61 K 31/34

(41) (42) Közzététel napja: 1989.04.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.



72) Feltalálók:

dr.REINHOLZ Erhard,  
dr.WITTE Ernst-Christian, Mannheim,  
dr.DOERGE Liesel, Lampertheim,  
dr.PILL Johanness, Leimen,  
dr.STEGMEIER Karlheinz, Heppenheim  
(DE)

(71) Bejelentő:

Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim  
(DE)

## (54) ELJÁRÁS ÚJ FENIL-ALKILÉN-TIO-SZÁRMAZÉKOK, VALAMINT AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű fenil-alkilén-tio-származékok és gyógyászatban alkalmazható észterek előállítására — a képletben

R<sub>1</sub> jelentése 1—8 szénatomos alkilcsoport, (halogén-fenil)-(1—4 szénatomos alkil)-csoport, vagy fenilcsoport, mely 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, cianocsoporttal, vagy fenilcsoporttal lehet helyettesítve,

m értéke 0, 1 vagy 2,

B jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilén-csoport,

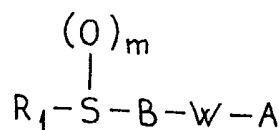
W jelentése 1,2-, 1,3- vagy 1,4-fenilén-csoport,

A jelentése (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1—5 szénatomos alkilén)-oxi-, karboxi-(1—5 szénatomos alkilén)-oxi-, butiro-1,4-lakton-4-il-, karboxil-, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxil-(1—5 szénatomos alkil)-, karboxil-(1—7 szénatomos alkil)-, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1—7 szénatomos alkil)-csoport vagy DR<sub>2</sub> általános képletű csoport, ahol

D jelentése -CO- vagy -CH-csoport, és

OH

A leírás terjedelme: 17 oldal, 8 képek



(1)

**HU 199408 B**

R<sub>2</sub> jelentése hidroxí-(1—5 szénatomos alkil)-csoport, karboxi-(1—4 szénatomos alkil)-csoport, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1—4 szén-

atomos alkil)-csoport, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Az új vegyületeknek kiváló antagonistahatása van tromboxán A<sub>2</sub>-vel és prosztaglandin-endoperoxidokkal szemben.

A találmány tárgya eljárás, (I) általános képletű szulfenil-, szulfenil- és szulfonilvegyületek és származékaik, ezen vegyületek észterei, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

$R_1$  jelentése 1—8 szénatomos alkilcsoport, (halogén-fenil)-(1—4 szénatomos alkil)-csoport, vagy fenilcsoport, mely 1—4 szénatomos alkilcsoporttal, 1—4 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, cianocsoporttal, vagy fenilcsoporttal lehet helyettesítve,

m értéke 0, 1 vagy 2,

B jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilcsoport,

W jelentése 1,2-, 1,3- vagy 1,4-fenilén-csoport,

A jelentése (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1—5 szénatomos alkilén)-oxi-, karboxi-(1—5 szénatomos alkilén)-oxi-, butiro-1,4-lakton-4-il-, karboxil-, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxil-(1—5 szénatomos alkil)-, karboxil-(1—7 szénatomos alkil)-, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1—7 szénatomos alkil)-csoport, vagy

$DR_2$  általános képletű csoport, ahol

D jelentése  $-CO-$  vagy  $-CH-$ csoport és

|  
OH

$R_2$  jelentése hidroxil-(1—5 szénatomos alkil)-csoport, karboxil-(1—4 szénatomos alkil)-csoport, (1—4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1—4 szénatomos alkil)-csoport, vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Az új (I) általános képletű vegyületek a tromboxán  $A_2$ -vel és a prosztaglandin-endoperoxidokkal szembeni antagonistá hatása kiváló. Gátolják a vérlemezkék aggregációját, valamint a simaizomzat és a bronchusok konstriktóját. Ezen kívül a vese patológiás elváltozásainak kezelésében értékes gyógyszer. Továbbá hatásos lipidszint-csökkentő szer.

A fenti hatásai alapján értékes szerek például kardiovaszkuláris megbetegedésekben, asztmában és a tüdőszokk profilaxisában. Továbbá szervátültetések és vesedialízis során alkalmazhatók, valamint gyomorfekély recidívák megakadályozására. A perifériás artériák elzáródási eseteiben alkalmazható, és így például az agy isémiás állapotainak a kezelésére.

Amennyiben  $R_1$  jelentése alkilcsoport, akkor ez 1—8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú csoportot jelent. Előnyös a metil-, etil-, butil-, hexilcsoport.

Halogénatom jelentés minden esetben fluor-, klór- vagy brómatom.

Előnyös szubsztituensek például a metoxi-, etoxi-, metil-, etil-, propil-, terc-butil-csoportok.

$R_1$  fenil-alkilmaradékként olyan csoportok jönnek számításba, amelyek egyenes vagy elágazó láncú alkilénrésze 1—5 szénatomot tartalmaz. Előnyös  $R_1$  fenil-alkilcsoport az adott esetben helyettesített benzilcsoport vagy fenetilcsoport.

Előnyösek az alábbiakban felsorolt A csoportok:

1. A=egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely terminális helyzetben egy hidroxilcsoportot hordoz, főként egy  $-(CH_2)_pOH$  általános képletű csoport, amelyben p értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5.

2. A=egyenes vagy elágazó láncú telített vagy egyszerűen telítetlen alkilcsoport, amely terminális helyzetben egy karboxilcsoportot hordoz, főként egy  $-(CH_2)_{p-1}-COOH$  általános képletű csoport, ahol p értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6.

3. A=egy  $-CO-R_2$  általános képletű acilcsoport, ahol

a)  $R_2$ =egy egyenes vagy elágazó láncú, telített 1—4 szénatomos alkilcsoport, előnyös a metil-, etil-, n-propil-, és n-butilcsoport.

b)  $R_2$ =egy egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely terminális helyzetben egy karboxilcsoportot hordoz, emellett előnyös egy  $R_2=-(CH_2)_{p-2}-COOH$  általános képletű csoport, ahol p értéke 2, 3 vagy 4, főként azonban 4.

4. A= $-CH-R_2$  általános képletű csoport,

|  
OH

emellett  $R_2$  jelentése a fentiekben megadott.

Abban az esetben, ha  $R_2$  jelentése a 2) pontban meghatározott alkilcsoport, akkor itt is a metil-, etil-, n-propil- és n-butil-csoport előnyös.

Ezzel szemben, ha  $R_2$  jelentése terminális helyzetben hidroxilcsoportot hordozó alkilcsoport, előnyös egy  $R_2=-(CH_2)_{p-1}-OH$  általános képletű csoport, ahol p értéke 3, 4, vagy 5.

Amennyiben  $R_2$  jelentése terminális helyzetben karboxilcsoportot hordozó alkilcsoport, előnyös  $R_2=-(CH_2)_{p-2}-COOH$  általános képletű csoport, ahol p értéke 4 vagy 5.

5. A= $-OCH_2COOH$  csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

$R_1$  jelentése egy metil-, etil-, butilcsoport, egy benzil- vagy fenetilcsoport, ahol a fenilrész egy halogénatommal lehet helyettesítve, egy fenilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, metil-, izopropil-, trifluor-metil-, metoxi-, hidroxil-, cianocsoporttal lehet helyettesítve,

m értéke 0, 1 vagy 2,

B jelentése metilén-, etilén-, propilén-, butilén- vagy pentilén-csoport,

W jelentése 1,2-, 1,3- vagy 1,4-fenilén-csoport,

A jelentése etil-, propil-, butil-, pentilcsoport, amely hidroxil- vagy karboxilcsoporttal van helyettesítve, vagy a hidroxilcsoporton kívül még egy további hidroxilcsoporttal szubsztituált; ezeken túl A jelentése lehet hidroxil-, karboxil-, acetyl-, propionil- vagy butirilcsoport, amelyek karboxil-, etoxi-karbonil- vagy metoxi-karbonil-csoporttal lehetnek helyettesítve, vagy egy karboxi-metil- vagy karboxi-metil-oxi-csoport, valamint ezen vegyületek észterei vagy laktonjai.

A „karboxilcsoport” meghatározás minden esetben ezeknek a karbonsavaknak az észtereit is jelenti.

Észterként rövidszénláncú, egyértékű alkohollal (mint például metanollal vagy t-butanollal) vagy többértékű alkohollal (mint például glicerinnel) képzett észterek jönnek számításba, azonban olyan alkoholok is a meghatározáshoz tartoznak, amelyek más funkcionális csoportot is tartalmaznak, mint például az etanol-amin.

Megfelelő lánchosszúságú hidroxil-karbonsavak „belső észterei” a laktonok is az oltalmi körhöz tartoznak.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében  $m=0$  (tehát a szulfenilvegyületeket) úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben B, W és A jelentése a fentiekben megadott és X itt és minden más esetben egy reakcióképes csoportot jelent, mint halogénatom, vagy egy szulfonsav észtercsoportját, mint például tozilát vagy mezilát, ismert módon egy (III) általános képletű merkap-tánnal reagáltatunk, a képletben

$R_1$  jelentése a fentiekben megadott. Abban az esetben, ha A hidroxilcsoportot tartalmaz, előnyösen olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amely a hidroxilcsoport helyén egy oxocsoportot vagy egy észtercsoportot (vagy adott esetben mindkettőt) tartalmaz. A reakció befejeződését követően ezeket a csoportokat hidroxilcsoporttá redukáljuk.

a1) A szulfenilvegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy olyan vegyületeket, ahol a képletben m értéke 1 vagy 2, megfelelő redukálószerrel reagáltatunk.

b) Az olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben m értéke 1 (tehát a szulfenilvegyületeket) úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, a képletben m értéke 0, megfelelő oxidálószerrel reagáltatunk.

Olyan (I) általános képletű vegyületekből is előállíthatjuk, ahol a képletben m értéke 2, és ezt a vegyületet megfelelő redukálószerrel reagáltatjuk.

c) Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében m értéke 2, (vagyis a szulfenilvegyületeket) úgy állítjuk elő, hogy

c1) olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol m értéke 0, megfelelő oxidálószerrel oxidálunk, vagy

5 c2) olyan (I) általános képletű vegyületet, ahol m értéke 1, megfelelő oxidálószerrel továbboxidálunk.

c3) További lehetőség az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol m értéke 2, abból áll, hogy egy (VI) általános képletű szulfonsavat vagy egy sóját, a képletben

$R_1$  jelentése a fenti, egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk.

15 Abban az esetben, ha az A szubsztituensnek hidroxilcsoportot kell tartalmaznia, előnyösen olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amely a hidroxilcsoport helyén oxocsoportot vagy észtercsoportot tartalmaz (adott esetben mindkettőt tartalmazza). Ezeket a csoportokat a reakció befejeződését követően hidroxilcsoporttá redukáljuk.

20 c4) Továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületeket, ahol m értéke 2, úgy is előállíthatjuk, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

X jelentése  $-SO_2Hal$  általános képletű csoport, megfelelő aromás vegyülettel reagáltatunk.

30 d) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, a képletben

W jelentése o-, m- vagy p-szubsztituált fenilcsoport,

egy (VII) általános képletű vegyületet, a képletben

35  $R_1$ , B és m jelentése a fentiek szerinti, egy (VIII), illetve egy (VIIIa) általános képletű vegyülettel önmagában ismert módon reagáltatunk, a képletekben

X jelentése halogénatom és

40  $R_2$  jelentése a fentiekben megadott.

e) Továbbá az olyan (I) általános képletű vegyületeket, a képletben

A jelentése  $-OCH_2COOH$  képletű csoport, úgy állítjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű vegyületet a képletben

45  $R_1$ , B és m jelentése a fentiek szerinti, klór- vagy bróm-ecetsavval, illetve ezek észterével reagáltatunk.

50 Abban az esetben ha az A szubsztituensnek egy karbonsavcsoportot kell tartalmaznia, előnyösen ennek a savnak egy észterét alkalmazzuk. A reakció befejeződését követően az észtert ismét elszappanosíthatjuk.

55 Az előállítandó (I) általános képletű vegyületeket úgy is megkaphatjuk, hogy a funkcionális csoportokat átalakítjuk.

a) az A maradékba a hidroxilcsoportok bevezetését a következő eljárásokkal végezhetjük:

60 1. Karbonilcsoport redukációjával.

2. Karbonsav- vagy karbonsav-észtercsoport redukációjával.

3. Mindkettő egyidejű redukációjával.

65 A (III) általános képletű merkap-tánok és a (II) általános képletű vegyületek reak-

cióját előnyösen savmegkötőszer, mint például egy alkálifém-karbonát, alkálifém-hidroxid, rövidszénláncú alifás alkohol alkoholátja vagy alkálifém-hidrid jelenlétében végezzük.

Reakcióközegként rövidszénláncú alifás alkoholt, rövidszénláncú alifás ketont vagy egy poláros, protonmentes oldószert, mint dimetil-formamidot alkalmazhatunk.

A szulfenilvegyületek szulfenil-, illetve szulfonilvegyületté oxidálását szerves oxidálószerrel, mint  $H_2O_2$ -dal,  $NaSO_4$ -tal,  $KMnO_4$ -tal,  $NaClO$ -tal vagy Oxon<sup>®</sup>-nal (kálium-hidrogén-peroxo-monoszulfát) vagy egy szerves persavval, mint például m-klor-perbenzoesavval végezzük.

Oldószerként víz, rövidszénláncú alifás karbonsavak, mint például ecetsav vagy klórozott szénhidrogének alkalmazhatók.

A szulfenilvegyületeket úgy lehet előállítani, hogy a szulfenilvegyülethez ekvivalens mennyiségű oxidálószerrel adunk.

A szulfonilvegyületek képződésének megakadályozása céljából oxigénnel is oxidálhatunk, acetonitrilben lévő cerammónitrát jelenlétében, amelynek feltételeit Riley és munkatársai írták le a J.Chem.Soc.Chem.Comm-ben (1986, 1097).

Az oxidációt előnyösen Oxon<sup>®</sup>-nel is elvégezhetjük diklór-metánban, fázistranszfer katalizátor jelenlétében, Evans és munkatársai által a Synth.Comm-ben [16, 1207 (1986)] leírt módszerrel analóg eljárással.

A szulfonilvegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a szulfenilvegyületekhez két ekvivalens mennyiségű, vagy a szulfenilvegyületekhez egy ekvivalens mennyiségű oxidálószerrel adunk.

A (VI) általános képletű szulfén-savakat úgy alkilezzük, hogy először célszerűen alkálifémsójjá alakítjuk és (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk egy rövidszénláncú alifás alkoholban, egy rövidszénláncú alifás ketonban vagy dimetil-formamidban.

A szulfonil-halogenideket az aromás vegyületekkel egy Lewis-sav, mint  $AlCl_3$  hozzáadásával reagáltatjuk, például  $CS_2$ -ben vagy az aromás vegyület lehet maga az oldószert.

A (VII) általános képletű és a (VIII), illetve a (VIIIa) általános képletű vegyületeket Lewis-sav, mint például  $AlCl_3$  hozzáadásával, protonmentes oldószertben, mint például  $CS_2$ -ben vagy  $Cl_2CH-CHCl_2$ -ben reagáltatjuk.

A (IX) általános képletű vegyületek alkilezését klór- vagy bróm-ecetsavval vagy ezek észterével, előnyösen savmegkötőszer, mint alkálifém-hidroxid, alkálifém-karbonát, alkálifém-hidrid vagy egy rövidszénláncú alifás alkohol alkoholátjának jelenlétében. A reakcióközeg lehet víz, rövidszénláncú alifás alkohol, rövidszénláncú alifás keton, vagy

egy poláros, protonmentes oldószert, mint például dimetil-formamid.

A szulfenil-, szulfenil- vagy a szulfonilvegyületek előállítását követően az A maradékban elvégezhető átalakításokat a következőkben ismertetjük.

A karbonilcsoport hidroxilcsoporttá alakításához bármely használatos redukálási eljárás alkalmazható. Előnyös a redukció komplex bór-hidridekkel, mint nátrium-bór-hidriddel, emellett a reakcióközegként protonos oldószert, mint vizet, (vizes) alkoholt, vagy vizes dioxánt alkalmazunk. Abban az esetben, ha nincsen más redukálható csoport jelen, akkor a redukálást végezhetjük komplex alumínium-hidriddel, mint  $LiAlH_4$ -del vagy Diba-val (diizobutil-alumínium-hidriddel), ebben az esetben protonmentes oldószert, mint éter, tetrahidrofurán vagy dioxán lehet a reakcióközeg. A karbonilcsoport redukcióját hidrogénnel katalizátor jelenlétében mint  $H_2$ /Raney-nikkel vagy nikkel-alumínium-ötvozzéttel reagáltatva vizes alkálifém-hidroxid-oldatban.

A karboxilcsoport redukálásához minden erre a célra szokásos redukálószer alkalmas, például komplex hidridek, mint lítium-alumínium-hidrid vagy Dibal, vagy borán-adduktumok, mint  $BH_3 \cdot THF$ . A redukciót előnyösen a karbonsav egy származékával, mint a karbonsav végyes anhidridjével vagy észterével végezzük. Ebben az esetben redukálószerként előnyösen komplex bór-hidridet, például nátrium-bór-hidridet alkalmazunk protonos oldószertben.

A karbonsavak redukációjához alkalmas származékok, például az észterei, amelyeket az irodalomból ismert módszerekkel primer alkoholokká lehet alakítani. Itt is előnyös redukálószer a komplex alumínium-hidridek, mint például a lítium-alanát vagy a Dibal.

Abban az esetben, ha a karboxilcsoportot kell redukálni, anélkül, hogy az A szubsztituenszen lévő oxocsoportot is redukálnánk, akkor ez utóbbit intermedier ketálozással védjük. Ilyen hidroxiketonokat úgy is előállíthatunk, hogy mind a ketocsoportot, mind pedig a karboxilcsoportot redukáljuk (és így az oltalmi körünkben szereplő diolokat is előállítjuk), ezt követően a szekunder hidroxilcsoportot szelektíven ketocsoporttá oxidáljuk. Ehhez a reakcióhoz például az aktív mangán-dioxid alkalmas.

A szulfonil-, illetve a szulfenilvegyületek szulfenil-, illetve szulfenilvegyületekké való redukciója minden szokásos redukálószerrel lehetséges, mint például lítium-alumínium-hidrid, diizobutil-alumínium-hidrid, boránok, szilánok, ón-hidridek,  $SnCl_2/HCl$  és 3 vegyértékű foszforreagensek. A redukálást hidrogénnel is elvégezhetjük katalizátor, mint például palládium jelenlétében vagy elemi kén hevítésével.

Az észterek karbonsavvá alakítása során minden szokásos elszappanosítási eljárás számításba jöhet: savval katalizált elszap-

panosítás, emellett a sav lehet szerves vagy szervetlen sav, vagy bázissal katalizált elszappanosítás, alkálifém-hidroxiddal, -karbonáttal vagy -hidrogén-karbonáttal.

Az olyan vegyületeket, ahol az A-csoport helyettesített telített alkiláncot jelent, előnyösen úgy állíthatjuk elő, ha az A-szubsztituensben egy hidroxil- vagy egy oxocsoportot tartalmazó vegyületet redukálunk. A hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületek redukcióját erős savak, mint például nyomnyi mennyiségű perklórsav jelenlétében, hidrogénnel, palládium- vagy platinakatalizátor segítségével végezzük. Az oxocsoport redukálására számos eljárás alkalmazható. A redukálást például Clemmensen szerint cink/hidrogén-klorid segítségével végezhetjük el, vagy a ketonból először egy tozil-hidrazont képzünk és azt redukáljuk. Azonban a redukciót itt is előnyös katalitikusan aktivált hidrogénnel elvégezni a fentiek szerint megadott feltételek között.

A molekulában már jelenlévő alkanoilcsoportot azonos szénatomszámú alkilkarbonsavlánccá alakíthatjuk, amennyiben a molekulát Willgerodt- vagy Willgerodt-Kindler reakciónak vetjük alá, vagyis morfolinnal és kénnel reagáltatjuk, a keletkezett tiomorfolidot ezt követően hidrolizáljuk. Így lehet például egy szubsztituált acetofenont szubsztituált fenil-ecetsavvá alakítani.

Az acetyl csoport ecetsavvá alakításának másik lehetősége az oxidálás tallium-trinitráttal.

Gyógyszerkészítmények előállításához az (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon megfelelő gyógyszerészeti vivőanyagokkal, aroma-, ízjavító és színezőanyagokkal összekeverjük és például tablettákká vagy drázsékká alakítjuk vagy megfelelő segédanyagok hozzáadásával vízben vagy olajban, mint például olivajban szuszpendáljuk vagy oldjuk.

Az (I) általános képletű vegyületekből készített gyógyszereket folyékony vagy szilárd alakban, orálisan vagy parenterálisan alkalmazhatjuk. Az injekciós készítmények közegeként előnyösen vizet alkalmazunk, amely az injekciós oldatoknál szokásosan alkalmazott stabilizálószerkeket, oldásközvetítőszereket és/vagy puffereket tartalmaznak. Ilyen adalékanyagok például a tartarát- vagy borátpuffer-oldat, etanol, dimetil-szulfoxid, komplexképzők (mint etilén-diamin-tetraecetsav) nagymolekulájú polimerek [mint folyékony poli(etilén-oxid)] a viszkozitás szabályozására vagy szorbitanhidridek polietilén-származékai.

Szilárd vivőanyagok például a keményítő, laktóz, mannit, metil-cellulóz, talkum, nagyszperzítésű kovács, nagymolekulájú zsírsavak (mint sztearinsav), zselatin, agar-agar, kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, állati és növényi zsírok vagy szilárd, nagymolekulájú polimerek (mint polietilén-glikolok). Az

orális készítmények kívánt esetben ízjavító és édesítőszerkeket is tartalmazhatnak.

Az adagolás függ a beteg korától, egészségi állapotától és testtömegétől, a betegség súlyosságától, az egyidejűleg, adott esetben elvégzett további kezelésektől, a kezelések gyakoriságától és az elérendő hatás mértékétől. A napi adag szokásosan 0,1–50 mg/ /testtömeg kg hatóanyag. Általában 0,5 és 10 40, előnyösen 1,0 és 20 mg/kg naponta, egyszeri vagy többszöri adagban, hogy a kívánt hatást elérjük.

A találmány értelmében a példákban szereplő (I) általános képletű vegyületek, ezek metil-, etil- és terc-butilészterein kívül a következők előnyösek:

- 7-fenil-szulfonil-heptánsav
- 7-(4-klór-fenil-szulfonil)-heptánsav
- 20 7-(4-klór-benzil-szulfonil)-heptánsav
- 8-(4-klór-fenil-szulfonil)-oktánsav
- 8-(4-klór-benzil-szulfonil)-oktánsav
- 8-fenil-szulfonil-oktánsav
- 8-(4-klór-fenil-szulfonil)-oktánsav
- 25 8-butil-szulfonil-oktánsav
- 4-[4-(fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 4-[4-(4-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 4-[4-(fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 30 4-[4-(fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 4-[4-(4-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 4-[4-(4-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 35 2-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etán-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 2-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 3-[3-(fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 40 3-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 2-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 3-[4-(fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 45 3-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 3-[3-(4-bróm-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 50 3-[4-(4-bróm-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav
- 2-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etán-1-il]-fenil-ecetsav
- 2-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav
- 2-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 55 3-[3-(fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav
- 3-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav
- 3-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav
- 3-[5-(4-klór-fenil-szulfonil)-pentán-1-il]-fenil-ecetsav
- 65 3-[5-(4-klór-fenil-szulfonil)-pentán-1-il]-fenil-ecetsav

3-[3-(4-bróm-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav  
 3-[4-(4-bróm-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav  
 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-vajsav  
 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-hexánsav  
 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-etán  
 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-etanol  
 4-[(4-klór-fenil-szulfonil)-metil]-fenil-ecetsav  
 4-[3-(metil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav  
 4-[3-(hexil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav  
 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav  
 4-[3-(4-fenil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav  
 4-hidroxi-4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-butanol  
 4-hidroxi-4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-vajsav

#### 1. példa

42 g (0,17 mól) 4-(3-klór-1-oxo-propán-1-il)-fenil-ecetsav-etilészter 400 ml etanolal készített elegyét aktív szénre felvitt 1%-os palládium jelenlétében szobahőmérsékleten és légköri nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal és nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal felvesszük, és hígított hidrogén-klorid-oldattal kirázzuk. Ezt követően semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 37 g (a kitermelés az elméleti hozam 93%-a) 4-(3-klór-propil)-fenil-ecetsav-etilésztert kapunk olajként.

1,15 g (50 mmól) fémnátriumot 50 ml etanolban oldunk, és 6,2 g (50 mmól) 2-metil-tio-fenollal elegyítünk. Az elegyet 10 percen át visszafolyató alkalmazásával forraljuk és lehűtés után 11,4 g (50 mmól) 4-(3-klór-propil)-fenil-ecetsav-etilésztert csepegtetünk hozzá. Ezt követően 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal felvesszük. 3-szor vízzel kirázzuk, szárítjuk és bepároljuk.

7,4 g (kitermelés az elméleti hozam 45%-a) 4-[3-(2-metil-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert kapunk olajként:

2. A 4-(3-klór-propil)-benzoesav-etilészterből kiindulva a fenti eljárás analógiájára a 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-benzoesav-etilésztert állíthatjuk elő szintelen olajként; a kitermelés az elméleti hozam 57%-a.

3. A 4-(klór-metil)-fenil-ecetsav-metilészterből kiindulva a fenti eljárás analógiájára a 4-(4-klór-fenil-szulfenil-metil)-fenil-ecetsav-metilésztert állíthatjuk elő, amelynek olvadáspontja 84–85°C, a kitermelés az elméleti hozam 84%-a.

4. A fenti eljárás analógiájára a 2-(2-bróm-etil)-fenil-ecetsav-metilészterből kiindulva a fenti eljárással analóg módon a 2-[2-(4-klór-fenil-szulfenil)-etil]-fenil-ecetsav-metilésztert állíthatjuk elő, szintelen olajként, a kitermelés az elméleti hozam 55%-a.

A fenti eljárással analóg módon és 4-(3-klór-propil)-fenil-ecetsav-etilészterből és a megfelelő tiofenolból a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

5. 4-[3-(fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 81%-a.

6. 4-[3-(2-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 24%-a.

7. 4-[3-(3-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 52%-a.

A fenti eljárással analóg módon a 4-(4-klór-butil)-fenil-ecetsav-etilészterből és a megfelelő tiofenolból a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

8. 4-[4-(4-metoxi-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 81%-a;

9. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert, olajként, a kitermelés az elméleti hozam 74%-a;

10. 4-[4-(3-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 69%-a;

11. 4-[4-(2-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 75%-a;

12. 4-[4-(2-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 91%-a;

13. 4-[4-(3-bróm-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 73%-a; és a 4-(4-klór-butil)-fenil-ecetsav-metilészterből:

14. 4-[4-(4-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 92%-a;

15. 4-[4-(fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 90%-a; és a 4-[4-(3-bróm-propil)-fenil]-vajsav-metilészterből a fenti eljárással analóg módon állíthatjuk elő:

16. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil]-vajsav-metilésztert, amelynek olvadáspontja 51–52°C (metanol), a kitermelés az elméleti hozam 72%-a.

Azonos eljárással állíthatjuk elő a megfelelő tiofenolból és a 4-[4-(3-bróm-propil)-fenil]-4-oxo-vajsavból a következő vegyületeket:

17. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-metilésztert, amelynek olvadáspontja 121°C, és a kitermelés az elméleti hozam 63%-a,

és a 4-[4-(4-bróm-butil)-fenil]-4-oxo-vajsav-metilészterből:

18. 4-[4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 39%-a; és a 6-[4-(3-klór-propil)-fenil]-hexánsav-metilészterből analóg eljárással a

19. 6-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil]-hexánsav-metilésztert, amelynek olvadáspontja 40—41°C (etanol), a kitermelés az elméleti hozam 75%-a.

## 2. példa

4-[3-(2-Metil-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilészter

6,9 g (21 mmól) 4-[3-(2-metil-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert 50 ml jégecetben oldunk, és 1,53 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldattal elegyítünk 2 napon keresztül és szobahőmérsékleten keverünk. Ezt követően egy kevés platinakorommal elegyítjük 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, szűrjük és bepároljuk.

5,3 g (a kitermelés az elméleti hozam 73%-a) cím szerinti vegyületet kapunk olajként.

A megfelelő szulfenilvegyületekből ezzel analóg eljárással a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

2. 4-[3-(2-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 55%-a;

3. 4-[3-(3-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 47%-a;

4. 4-[4-(4-metoxi-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 32%-a;

5. 4-[4-(3-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 97%-a.

6. 4-[4-(2-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 77%-a;

7. 4-[4-(2-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 60%-a;

8. 4-[4-(3-bróm-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 82%-a;

## 3. példa

4-[3-(Fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav

3,44 g (12 mmól) 4-[3-(fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsavat 24 ml jégecetben oldunk, 1,24 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldattal elegyítünk és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Ezt követően kevés platinakorommal elegyítjük és további 1 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A keletkezett csapadékot melegítéssel újra oldatba visszük és a platinakoromot kiszűrjük. A jégecetet ledesztilláljuk és a maradékot éterben oldjuk és háromszor nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. Savassá teszszük és a keletkezett csapadékot kiszűrjük, szárítjuk és ligroinban kiforraljuk.

2,6 g (az elméleti kitermelés 72%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 125—126°C.

Ezzel analóg eljárással a megfelelő szulfenil-karbonsavakból a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

2. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsavat olajként, a kitermelés az elméleti hozam 35%-a.

## 4. példa

4-[3-(4-Klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilészter

9,2 g (27,3 mmól) 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, 100 ml etanol és 0,15 g p-toluol-szulfonsav elegyét 3 órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk, ledesztilláljuk az etanolt, és a maradékot diklór-metánban oldjuk, a diklór-metános fázist hígított nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Bepárlás után az észtert kovavégelen metilénklorid és metanol 99:1 térfogatarányú elegyével tisztítjuk. A kitermelés 4,4 g (az elméleti hozam 44%-a), a vegyület olvadáspontja 53—54°C.

Analóg módon a megfelelő karbonsavakból a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

2. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 92%-a;

3. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert, amelynek olvadáspontja 66—67°C, a kitermelés az elméleti hozam 68%-a.

## 5. példa

4-(4-Klór-fenil-szulfonil-metil)-fenil-ecetsav-metilészter

3,9 g (12,7 mmól) 4-(4-klór-fenil-szulfenil-metil)-fenil-ecetsav-metilészter, 25 ml etanol, 120 l víz és 5,44 g (25,4 mmól) nátrium-perjodát elegyét 6 órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk, ezt követően az etanolt bepároljuk. A maradékot éterrel extraháljuk, és az éteres fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. A kitermelés 3,0 g (az elméleti hozam 70%-a); Op.: 150—152°C.

## 6. példa

4-[3-(4-Klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav

5,0 g (15,5 mmól) 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, 150 ml víz, 200 ml metanol és 3,65 g (17,1 mmól) nátrium-perjodát elegyét 5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, ledesztilláljuk a metanolt vákuumban és a maradékot vízzel elegyítjük és éterrel kirázzuk. Az egyesített éteres fázisokat vízzel mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. Ezt követően bepároljuk és vizes metanolban kikristályosítjuk. A hozam 3,2 g (az elméleti hozam 61%-a); op.: 118—119°C.

## 7. példa

## 4-[3-(2-Metil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilészter

7,5 g (23 mmól) 4-[3-(2-metil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert 50 ml jégecetben oldunk, és 5 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldattal elegyítünk és szobahőmérsékleten keverünk. 24 óra múlva további 5 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldatot adunk hozzá és 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően egy kevés platinakormot adunk hozzá, 2 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, szűrjük és bepároljuk. 6,0 g (a kitermelés az elméleti hozam 72%-a) olajat kapunk.

A megfelelő szulfenilvegyületekből ezzel analóg eljárással a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

2. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-benzoesav-etilésztert, a kitermelés az elméleti hozam 48%-a; szintelen olajként, op.: 113—114°C (dietyl-éter);

3. 2-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-fenil-ecetsav-metilésztert szintelen olajként, a kitermelés az elméleti hozam 92%-a;

4. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-metilésztert, a kitermelés az elméleti hozam 72%-a, op.: 65—66°C (metanol);

5. 4-[3-(2-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 50%-a;

6. 4-[3-(3-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 44%-a;

7. 4-[4-(fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 74%-a;

8. 4-[4-(4-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 85%-a;

9. 4-[4-(2-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 93%-a;

10. 4-[4-(2-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 67%-a;

11. 4-[4-(3-bróm-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 71%-a;

12. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-vajsav-metilésztert, amelynek olvadáspontja 65—66°C, a kitermelés az elméleti hozam 94%-a;

13. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 92%-a;

14. 4-[4-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-metilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 71%-a;

15. 6-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-hexánsav-metilésztert, amelynek olvadáspontja 60—61°C (etanol), a kitermelés az elméleti hozam 91%-a;

## 8. példa

## 4-[3-(Fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav

3,44 g (12 mmól) 4-[3-(fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsavat 24 ml jégecetben oldunk, 3,72 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldattal elegyítünk, és 20 órán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Ezt követően egy kevés platinakormot elegyítjük, még egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Melegítés hatására a keletkezett csapadék oldódik és a platinakormot kiszűrjük. Jégecet bepárlása után a maradékot melegítés közben etil-acetátban oldjuk és szűrjük. A kapott szűrletet ligroinnal elegyítjük az enyhe zavarosodás megjelenéséig és a keletkezett anyagot kiszűrjük. 2,6 g (az elméleti hozam 68%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 141—142°C. Ezzel analóg módon állíthatjuk elő a következő vegyületet a megfelelő szulfenil-karbon-savakból:

2. 4-[4-(4-metoxi-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsavat olajként, a kitermelés az elméleti hozam 68%-a; NMR-spektrum (d<sup>6</sup>-DMSO-ban, TMS belső standard-del 300 MHz-en), ppm: 7,77 (2H, d); 7,12 (6H, m); 3,86 (3H, s); 3,49 (2H), 3,22 (2H, t); 2,49 (2H); 1,59 (4H, m).

3. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsavat olajként, a kitermelés az elméleti hozam 55%-a;

4. 4-[4-(3-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsavat olajként, a kitermelés az elméleti hozam 64%-a;

## 9. példa

## 4-[3-(3-Trifluor-metil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilészter

8,1 g (35 mmól) 3-trifluor-metil-fenil-szulfinsav-nátriumsót 50 ml dimetil-formamidban oldunk és 9,43 g (39,2 mmól) 4-(3-klór-propil)-fenil-ecetsav-etilésztert 50 ml dimetil-formamiddal készített oldatával elegyítünk. Ezt követően 6 órán át 100°C-on keverjük. Majd a dimetil-formamidot bepároljuk és a maradékot etil-acetáttal felvesszük, háromszor hígított nátrium-hidroxid-oldattal kirázzuk, semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Kovasav-gél-oszlopon tisztítjuk, futatószerként ligroin és éter 15:10 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk, így 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk olajként (a kitermelés az elméleti hozam 16%-a).

A megfelelő szulfinsavakból és a megfelelő halogenidekből ezzel analóg eljárással a következő vegyületet állíthatjuk elő:

2. 4-[4-(4-ciano-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert olajként, a kitermelés az elméleti hozam 30%-a.

## 10. példa

## 4-[3-(2-Metil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav

14,4 g (40 mmól) 4-[3-(2-metil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert 30 ml etanolban oldunk és 60 ml 2n nátrium-hidroxid-oldattal elegyítünk és 4 órán át 50°C-on keverünk. Majd az etanolt bepároljuk és a maradékot vízzel elegyítjük és háromszor etil-acetáttal extraháljuk. 2n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük és a vizes fázist háromszor etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgél-oszlopon szétválasztjuk, futtatószerként ligroin, dietil-éter és jégecet 60:5:0,5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. 13,2 g (a kitermelés az elméleti hozam 100%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 143—144°C.

A megfelelő észterek elszappanosításával ezzel analóg módon a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

2. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-benzoesav, a hozam az elméleti kitermelés 79%-a, op.: 195—196°C (etilacetát).

3. 4-(4-klór-fenil-szulfenil-metil)-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 74%-a, op.: 132—133°C (ecetsav);

4. 4-(4-klór-fenil-szulfonil-metil)-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 82%-a, op.: 222—224°C (ecetsav);

5. 2-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 40%-a op.: 156—157°C (etil-acetát+izohexán);

6. 4-[3-(fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 100%-a, op.: 103—104°C (ligroin és dietil-éter);

7. 4-[3-(2-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 66%-a, op.: 99—101°C (ligroin);

8. 4-[3-(2-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 90%-a, op.: 94—96°C (ligroin és dietil-éter);

9. 4-[3-(2-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 96%-a, op.: 154—155°C;

10. 4-[3-(2-metil-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 56%-a, op.: 85—86°C (ligroin és dietil-éter);

11. 4-[3-(2-metil-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés 95%-a, op.: 108—110°C (dietil-éter);

12. 4-[3-(3-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 60%-a, op.: 77—78°C (ligroin és dietil-éter);

13. 4-[3-(3-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 100%-a, op.: 93—94°C (ligroin és dietil-éter);

14. 4-[3-(3-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a hozam az elméleti kitermelés 98%-a, op.: 150—152°C (ligroin és dietil-éter);

15. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 89%-a, op.: 180—181°C (H<sub>2</sub>O, etanol);

5 16. 4-[3-(3-trifluor-metil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 60%-a, op.: 170—172°C (ligroin);

10 17. 4-[4-(fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 85%-a, pasztaszerű anyag;

18. 4-[4-(2-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 87%-a, olaj;

15 19. 4-[4-(2-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 96%-a, olaj;

20 20. 4-[4-(2-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 92%-a, olaj;

21. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 93%-a, op.: 64—70°C (etil-acetát);

25 22. 4-[4-(3-bróm-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 91%-a, op.: 40—42°C (ligroin);

23. 4-[4-(3-bróm-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 96%-a, olaj;

30 24. 4-[4-(3-bróm-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 97%-a, op.: 100—105°C (dietil-éter);

35 25. 4-[4-(2-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 88%-a, olaj;

26. 4-[4-(2-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 100%-a, olaj;

40 27. 4-[4-(2-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 98%-a, olaj;

28. 4-[4-(3-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 91%-a, olaj;

45 29. 4-[4-(3-metil-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 100%-a, olaj;

50 30. 4-[4-(4-metil-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 81%-a, op.: 93—94°C (vizes etanol);

31. 4-[4-(4-ciano-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 92%-a, op.: 119—120°C (etanol és víz);

55 32. 4-[4-(4-metoxi-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 75%-a, op.: 55—70°C (etanol);

33. 4-[4-(4-metoxi-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenil-ecetsav, a kitermelés az elméleti hozam 100%-a, olaj;

60 34. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-vajsav a kitermelés az elméleti hozam 72%-a, op.: 162—163°C (etil-acetát);

65 35. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav, a kitermelés az elméleti hozam 90%-a, op.: 154—157°C;

36. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav, a kitermelés az elméleti hozam 90%-a, olaj;  
IR-spektrum: 1696, 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O); 1276, 1171  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_2$ ).

NMR-spektrum ( $d^6$ -DMSO-ban, TMS belső standard-del, 300 MHz-en), ppm: 7,86 (4H, m); 7,71 (2H, d); 7,27 (2H); 3,36 (2H, t); 3,21 (2H, t), 2,63 (2H, t); 2,57 (2H); 1,60 (4H, m).

37. 6-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil]-hexánsav, a kitermelés az elméleti hozam 83%-a, op.: 80–81°C (etanol);

38. 6-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-hexánsav, a kitermelés az elméleti hozam 75%-a, op.: 135–136°C (ecetsav).

#### 11. példa

##### 4-[3-(4-Klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav

73,0 g (0,24 mól) 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-acetofenon, 15,3 g (0,48 g atom) kén és 41,8 g (0,48 mól) morfolin elegyét 18 órán keresztül 135°C-on tartjuk, lehűtjük, és 96 g kálium-hidroxid, 100 ml víz és 300 ml etanol elegyét adjuk hozzá. Az elegyet 5 órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk, majd desztilláljuk az alkoholt vákuumban és a maradékot vízzel hígítjuk. A nem oldódó részt kiszűrjük és a vizet fázist savassá tesszük, hűtés közben tömény hidrogén-klorid-oldattal, a keletkezett savat leszívátjuk és kevés vízzel mossuk. További tisztítás céljaira nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban oldjuk, ezt az oldatot éterrel extraháljuk, aktív szénnel kezeljük és végül nagy mennyiségű hidrogén-klorid-oldattal elkeverjük, azért, hogy minden sav kicsapódjon. Leszívátjuk, kevés vízzel mossuk és szárítjuk. A kitermelés 46,6 g (az elméleti hozam 61%-a), op.: 94–95°C (jégecet + víz).

Ezzel analóg módon állíthatjuk elő 4-[2-fenilszulfonil]-etil]-acetofenonból a következő vegyületet:

2. 4-[2-(fenil-szulfonil)-etil]-fenil-ecetsav. A kitermelés az elméleti hozam 56%-a, op.: 158°C (toluol).

#### 12. példa

##### 4-[3-(4-Klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-acetofenon

a) 3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propil-benzol 0,4 g-atom fémnátriumot tartalmazó 30%-os nátrium-metilát-oldathoz keverés közben 57,8 g (0,4 mól) 4-klór-tiofenolt adunk, majd egy óra alatt 79,6 g (0,4 mól) 1-bróm-3-fenil-propánt csepegtetünk hozzá, és egy órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk. Lehűtés után 1,5 l vízbe keverjük, éterrel kirázzuk, és az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az éter bepárlása után a maradékot vákuumban ledesztilláljuk. A kitermelés 88,6 g (az elméleti kitermelés 84%-a), forráspontja 158°C 31,3 Pa nyomáson,  $n_D = 1,6070$ .

##### b) 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-acetofenon

88,0 g (335 mmól) 3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propil-benzol 600 ml diklór-metánnal készített elegyéhez 28,9 g (369 mmól) acetil-kloridot adunk, lehűtjük és 5–10°C hőmérsékleten részletekben 133,3 g (1,0 mól) alumínium-kloridot adunk hozzá keverés közben. Ezt követően egy órán át 5–10°C-on tartjuk és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet jég és sósav elegyére öntjük, a diklór-metános fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket hexán és toluol elegyében átkristályosítjuk. A kitermelés 74,0 g (az elméleti hozam 73%-a) op.: 42–45°C.

A b) szerinti eljárással acetil-kloriddal végzett acilezéssel a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

2. Fenil-fenetil-szulfonból:

4-[2-(fenil-szulfonil)-etil]-acetofenon, a kitermelés az elméleti hozam 67%-a, op.: 100°C (hexán + toluol);

3. 4-klór-fenil-fenetil-szulfonból:

4-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-acetofenon. A kitermelés az elméleti hozam 76%-a, op.: 114–115°C (heptán);

és propionil-kloriddal végzett acilezéssel

4. 4-klór-fenil-fenetil-szulfonból:

4-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-propiofenont, a kitermelés az elméleti hozam 66%-a, op.: 99°C (heptán + toluol).

Borostyánkősav-etilészter-kloriddal végzett Friedel-Crafts-analóg acilezéssel a következő vegyületeket állíthatjuk elő:

a 4-klór-fenil-fenil-propil-szulfonból:

5. 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-etilésztert állíthatjuk elő, a kitermelés az elméleti hozam 81%-a, op.: 85°C (etanol).

#### 13. példa

##### 1-[2-(Benzol-szulfonil)-etil]-4-(1-hidroxetil)-benzol

10,0 g (35 mmól) 4-[2-(benzol-szulfonil)-etil]-acetofenon, 100 ml etanollal és 37,5 ml metanollal készített oldatához részletekben összesen 1,3 g (35 mmól) nátrium-bór-hidridet adunk és 1,5 órán keresztül keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot jeges vízbe keverjük, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz heptánt adunk és addig adagolunk hozzá forró toluolt, amíg az oldódás éppen el nem kezdődik. Erős lehűtés után a képződött kristályokat leszívátjuk. A kitermelés 7,5 g (az elméleti hozam 74%-a), op.: 64–65°C.

A fenti eljárással analóg módon a megfelelő acetofenonból a következő vegyületet állíthatjuk elő:

2. 1-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-4-(1-hidroxetil)-benzol. A kitermelés az elméleti hozam 76%-a, op.: 99–100°C (heptán + toluol).

A megfelelő propiofenonból a következő vegyületet állíthatjuk elő:

3. 1-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-4-(1-hidroxi-propil)-benzolt. A kitermelés az elméleti hozam 74%-a, op.: 91—92°C (heptán+toluol).

#### 14. példa

4-[3-(4-Klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-etilalkohol

5,5 ml jéghideg, vízmentes éterhez keverés közben adagonként 736 mg (5,52 mmól) alumínium-kloridot, majd 212 mg (5,52 mmól) lítium-alumínium-hidridet adunk. Ezt követően —12°C belső hőmérsékletnél 1,3 g (3,68 mmól) 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav-etilésztert és 10 ml vízmentes tetrahidrofuránt csepegtetünk hozzá és 1 órán keresztül —12°C-on keverjük. Hígított nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá cseppenként, amellyel elbontjuk, majd leszívátjuk a szűrőn maradó részt, diklór-metánnal mossuk és az egyesített szűrleteket betöményítjük. A maradékot diklór-metánnal felvesszük. A diklór-metános fázisokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Etanolban átkristályosítjuk, és így 0,7 g (az elméleti kitermelés 86%-a) terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 105—106°C.

A megfelelő fenil-ecetsav-etilészter lítium-alanáttal végzett redukciójával a következő vegyületet állíthatjuk elő:

2. 4-[2-(benzol-szulfonil)-etil]-fenil-etilalkohol.

5,3 g (16 mmól) 4-[2-(benzol-szulfonil)-etil]-fenil-ecetsav-etilészter 50 ml éterrel készített oldatát 0,5 g (12 mmól) lítium-alanát 50 ml éterrel készített szuszpenziójához úgy csepegtetjük hozzá, hogy az elegy kismértékben forrjon. Ezt követően egy órán keresztül hagyjuk reagálni és a fenti eljárás szerint dolgozzuk fel.

A kitermelés 3,8 g (az elméleti hozam 82%-a), op.: 57—58°C (etanol).

#### 15. példa

4-[4-[3-(4-Klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-4-hidroxi-vajsav gamma-laktonja

8,16 g (20 mmól) 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-metilészter és 200 ml izopropanol elegyéhez részletekben összesen 0,30 g nátrium-bór-hidridet adunk, majd 48 órán keresztül keverjük 10 ml 1n hidrogén-klorid-oldattal, további egy órán keresztül keverjük és 50 ml 2n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet 50°C-ra melegítjük és 4 óra múlva az oldószert bepároljuk. A maradékot dietil-éterrel felvesszük és 3-szor vízzel extraháljuk. A vizes fázist 2n hidrogén-klorid-oldattal savassá tesszük, 3-szor etil-acetáttal kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat még egyszer vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Így

12

6,7 g szilárd maradékot kapunk, amelyet etil-acetáttal átkristályosítunk.

A kitermelés 4,2 g (az elméleti hozam 52%-a), op.: 133—134°C (bomlás közben).

5

#### 16. példa

1-[4-[3-(4-Klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-bután-1,4-diol

1,52 g (40 mmól) lítium-alanát és 100 ml vízmentes tetrahidrofurán elegyéhez lassan 4-[4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil]-4-oxo-vajsav-metilészter 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát csepegtetjük hozzá, 2 órán keresztül keverjük és hűtés közben etil-acetáttal elbontjuk. 1,5 ml 10%-os nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Az olajos maradékot kovasavgélen tisztítjuk ligroin+etil-acetát+jégecet 1,5:1:0,0065 térfogatarányú elegyével, majd etil-acetáttal kromatografáljuk. Az oldószert bepárlása után éterben és ligroinban kikristályosítjuk, majd leszívátjuk. A kitermelés 2,0 g (az elméleti hozam 30%-a), op.: 90—97°C (bomlás közben).

25

#### 17. példa

4-[3-(4-Klór-fenetil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-metilészter

30 a) 4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészter

10,0 g (66 mmól) 4-(3-hidroxi-propil)-fenol, 13,7 g (99 mmól) porított vízmentes kálium-karbonát és 100 ml butanon elegyét egy órán keresztül 80°C-on melegítjük, majd 13,2 g (79 mmól) bróm-ecetsav-etilésztert és néhány kristály kálium-jodidot adunk hozzá és további 5 órán keresztül 80°C-on tartjuk. Ezt követően leszívátjuk, acetonnal mossuk és bepároljuk. A visszamaradó olajat (a kitermelés kvantitatív) minden további tisztítás nélkül dolgozzuk fel.

40

b) 4-(3-bróm-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészter

5,75 g (21,3 mmól) foszfor-tribromid és 60 ml éter elegyéhez 15,2 g (63,8 mmól) 4-(3-hidroxi-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészter oldatát csepegtetjük hozzá, és 3 órán keresztül viszfolyatós alkalmazásával forraljuk. Az étert ekkor vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, és az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk (kovasavgél/diklór-metán). Kitermelés 12,9 g (az elméleti hozam 67%-a), színtelen olaj.

45

50

55

60

65

c) 4-[3-(4-klór-fenetil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-metilészter

6,4 ml 30%-os nátrium-metilát metanolos oldatához (34,5 mmól nátrium-metilátnak megfelelő) 5,68 g (32,9 mmól) 4-klór-fenetil-merkaptánt csepegtetünk, majd 9,9 g (32,9 mmól) 4-(3-bróm-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészter oldatát csepegtetjük hozzá, és egy órán keresz-

tül visszafolyató alkalmazásával forraljuk. Ekkor 300 ml jeges vízbe bekeverjük, éterrel extraháljuk és az oldatot nátrium-szulfáttal szárítjuk. Az éter bepárlása után kovasavgélen kromatografáljuk először n-heptán+diklór-metán 9:1 térfogatarányú elegyével, majd tiszta diklór-metánnal. A kitermelés 10,6 g (az elméleti hozam 85%-a), színtelen olaj.

A c) pont szerinti eljárással 2-(2-bróm-etil)-fenoxi-ecetsav-metilészterből és 4-klór-tiofenolból a következő vegyületet állíthatjuk elő:

2. 2-[2-(4-klór-fenil-szulfenil)-etil]-fenoxi-ecetsav-metilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 72%-a, op.: 50°C (ligroin).

A 2-(3-bróm-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészterből és 4-klór-tiofenolból a fentiekkel analóg módon a következő vegyületet állíthatjuk elő:

3. 2-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 70%-a, olaj.

A 3-(3-bróm-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészterből és tiofenolból a következő vegyületet állíthatjuk elő:

4. 3-[3-(fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 90%-a, színtelen olaj,

és 4-bróm-tiofenolból:

5. 3-[3-(4-bróm-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 72%-a, színtelen olaj,

és a 4-klór-tiofenolból a

6. 3-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 75%-a, olaj,

és a 4-(3-bróm-propil)-fenoxi-ecetsav-etilészterből és n-hexil-merkaptánból:

7. 4-[3-(n-hexil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 83%-a, színtelen olaj,

és a 4-klór-tiofenolból:

8. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 69%-a, olaj,

és a 4-fenil-tiofenolból:

9. 4-[3-(4-fenil-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 68%-a, op.: 118–120°C.

#### 18. példa

4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter

a) 4-(4-metoxi-fenil)-4-oxo-vajsav-metilészter

32,66 g (302 mmól) anizol és 50,0 g (322 mmól) borostyánkősav-metilészter-klorid

5 rid 500 ml diklór-metánnal készített oldatához 5°C és 10°C közötti hőmérsékleten részletekben 120,8 g (903 mmól) alumínium-kloridot adunk hozzá. Egy órán át jeges fürdőhőmérsékleten, majd 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, az elegyet jég és hidrogén-klorid-oldat elegyére öntjük, és a szerves fázist elkülönítjük. Vízrel mossuk, hígított nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, majd ismét vízzel mossuk és nátrium-szulfát segítségével szárítjuk. Bepárlás után az olajos maradékot ledesztilláljuk. A hozam 34,8 g (az elméleti hozam 52%-a), színtelen anyag, amely 40–50°C-nál olvad, és forráspontja 142–144°C, 13 Pa nyomáson.

b) 4-(4-metoxi-fenil)-vajsav-metilészter

15 Az a) pont szerint előállított ketoészter 30,5 g-ját (137 mmól) 300 ml metanol és 10 ml hidrogén-klorid-oldatot tartalmazó éterrel készített elegyét, melyhez szénre felviitt palládiumot adunk, 40 mbar nyomáson hidrogénezzük, és kvantitatív hozammal fenil-vajsav-metilésztert kapunk színtelen olajként

c) 4-(4-hidroxi-butil)-anizol

25 A cím szerinti vegyületet a 4-(4-metoxi-fenil)-vajsav-metilészter lítium-alumínium-hidriddel végzett redukciójával állíthatjuk elő éteres oldatban, gyakorlatilag kvantitatív hozammal színtelen olajként.

d) 4-(4-bróm-butil)-fenol

30 19,0 g (105 mmól) 4-(4-hidroxi-butil)-anizol, 60 ml 48%-os hidrogén-bromid oldat és 35 ml jégcet elegyét 4 órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk, lehűtjük, jeges vízbe keverjük és éterrel kirázzuk. Az éteres fázist háromszor nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. Hidrogén-klorid-oldat hozzáadására a nátrium-hidroxid-oldatos fázisból a szabad fenol kiválik. A fenolt éterrel extraháljuk, az éteres fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és az étert bepároljuk. Az olajos maradékot kovasav-gél oszlopon futtatószerként toluolt alkalmazva tisztítjuk. A kitermelés 13,0 g (az elméleti hozam 54%-a); színtelen olaj.

e) 4-(4-bróm-butil)-fenol tetrahidropiránil étere

40 28,6 g (0,34 mól) dihidro-piránhoz szobahőmérsékleten 39,0 g (0,17 mól) 4-(4-bróm-butil)-fenol 100 ml diklór-metánnal készített elegyét csepegtetjük, 2 órán át keverjük, majd vákuumban ledesztilláljuk a diklór-metánt és a feleslegben lévő dihidro-piránt. Maradékként kvantitatív hozammal olajos terméket kapunk, amelyet tisztítás nélkül alkalmazhatunk a következő művelet során.

f) 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenol-tetrahidropiránil-étere

60 23,1 g (0,16 mól) 4-klór-tiofenol és 0,16 mól nátrium-metilát (30%-os metanolos oldat alakjában) elegyéhez az e) pont szerinti eljárással előállított tetrahidropiránil éter 50,0 g-jának (0,16 mól) 26 ml metanollal készített oldatát csepegtetjük lassan, ezt követően 3 órán keresztül visszafolyató alkalmazásával forraljuk, lehűtjük és 1 liter vízbe öntjük. Éter-

rel extraháljuk, az éteres fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgéll oszlopon diklór-metán és ligroin 1:1 térfogatarányú elegyével tisztítjuk és ekkor 42,3 g (az elméleti hozam 70%-a) terméket kapunk szintelen olajként.

g) 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenol

A cím szerinti terméket kvantitatív hozammal nyerstermékként úgy állíthatjuk elő, hogy az f) szerinti eljárással előállított tetrahidropirani-étert acetone és 2n hidrogén-klorid-oldat elegyével összekeverjük, az ecetont ledesztilláljuk és a maradékot vízzel hígítjuk, éterrel kirázzuk, és az éteres fázist vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk, szintelen olaj.

h) 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter

34,8 g (120 mmól) 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenol, 400 ml butanon és 18,1 g (130 mmól) poralakú, száraz kálium-karbonát elegyét egy órán keresztül 90°C-on tartjuk, kissé lehűtjük, 15,9 g (130 mmól) klór-ecetsav-etilésztert adunk hozzá és 15 órán keresztül visszafolyatós alkalmazásával forraljuk. További 7,95 g (65 mmól) klór-ecetsav-etilészter hozzáadására és hűtés hatására a reakció befejeződik, melegen leszűrjük, a szűrőben maradt részt meleg acetonnal mossuk, az egyesített szerves fázisokat bepároljuk. Kovasavgéll tisztítjuk ligroin és toluol 10:1 térfogatarányú elegyével, így 26,4 g (az elméleti hozam 59%-a) szintelen olajos terméket kapunk.

19. példa

A 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsavat hidrogén-peroxid-oldattal és ecetsavval oxidáljuk a 3. példa szerinti eljárás analógiájára, és így 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsavat kapunk. A kitermelés az elméleti hozam 55%-a, op.: 126—127°C (etil-acetát).

20. példa

4-[4-(4-Klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter

7,0 g (18,4 mmól) 4-[4-(4-klór-fenil)-szulfenil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter, 4,34 g (20,3 mmól) nátrium-perjodát, 210 ml víz és 250 ml metanol elegyét 5 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 5 órán keresztül 50°C-on keverjük. Ezt követően vákuumban ledesztilláljuk a metanolt, a maradékhoz vizet adunk és éterrel kirázzuk. Az éteres fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. Kovasavgéll oszlopon tisztítjuk, futtatószerként diklór-metán és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használjuk és így 6,4 g (az elméleti hozam 87%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 50—51°C.

21. példa

4-[4-(4-Klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter

14

3,95 g (10 mmól) 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter, 35 ml jégcet és 2,8 ml 30%-os hidrogén-peroxid-oldat elegyét 5 napon át szobahőmérsékleten hagyjuk állni. Vízzel hígítjuk, diklór-metánnal extraháljuk és a szerves fázist vízzel többször mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk és a terméket kovasavgéll oszlopon diklór-metánnal tisztítjuk. Így 2,75 g (az elméleti hozam 67%-a) cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 63—64°C.

22. példa

A 7. példával analóg eljárási móddal, a megfelelő szulfenil-fenoxi-ecetsav-észterekből a következő szulfonil-fenoxi-ecetsav-észtereket állíthatjuk elő:

1. 2-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-fenoxi-ecetsav-metilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 83%-a, op.: 87—88°C (metanol);

2. 2-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 60%-a, olaj.

3. 3-[3-(fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 59%-a, szintelen olaj;

4. 3-[3-(4-bróm-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 71%-a, szintelen olaj.

5. 4-[3-(n-hexil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 75%-a, olaj részben kristályosodik.

6. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

Kitermelés az elméleti hozam 85%-a, op.: 92—93°C (66%-os etanol).

7. 4-[3-(4-fenil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter.

A kitermelés az elméleti hozam 91%-a, op.: 90—94°C (éter+ligroin).

23. példa

3-[3-(4-Klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter

4,0 g (11 mmól) 3-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav-etilészter, 35 ml etanol, 15 ml víz és 4,3 g (22 mmól) nátrium-perjodát elegyét 2 órán keresztül 75°C-on tartjuk, méggyesz 2,0 g nátrium-perjodátot adunk hozzá és további 3 órán keresztül keverjük 75°C-on. Ezt követően bepároljuk, vízzel elegyítjük és éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumot nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. A kitermelés kvantitatív, szintelen olaj.

24. példa

A megfelelő fenoxi-ecetsav-észterek elszappanosításával a 10. példa szerinti eljárás

65

rásmód analógiájára a következő fenoxi-ecetsavakat állíthatjuk elő:

1. 2-[2-(4-klór-fenil-szulfenil)-etil]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 87%-a, op.: 115°C (ecetsav);

2. 2-[2-(4-klór-fenil-szulfonil)-etil]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 83%-a, op.: 201–202°C (ecetsav);

3. 2-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 94%-a, op.: 87–89°C (ligroin);

4. 3-[3-(fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 93%-a, szintelen olaj.

5. 3-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

Kitermelés az elméleti hozam 78%-a, op.: 123–124°C (toluol);

6. 3-[3-(4-bróm-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 45%-a, op.: 135–135,5°C (etil-acetát);

7. 4-[3-(metán-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 87%-a, op.: 139–140°C.

8. 4-[3-(n-hexán-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 63%-a, op.: 133–135°C (ligroin);

9. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 80%-a, op.: 91–92°C. (66%-os etanol)

10. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 94%-a, op.: 159–160°C (etanol);

11. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfenil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 95%-a, op.: 123–124°C (izohexán);

12. 4-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 52%-a, op.: 164°C (etil-acetát);

13. 4-[3-(4-fenil-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 92%-a, op.: 144–147°C. (jégecet+víz);

14. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfenil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 93%-a, op.: 135–136°C (víz, etanol);

15. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav

A kitermelés az elméleti hozam 87%-a, op.: 106–107°C (vizes etanol);

16. 4-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 93%-a, op.: 106–107°C (víz, etanol);

17. 3-[4-(4-klór-fenil-szulfonil)-bután-1-il]-fenoxi-ecetsav.

5 A kitermelés az elméleti hozam 81%-a, op.: 115°C (víz, etanol);

18. 3-[3-(4-klór-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav.

10 A kitermelés az elméleti hozam 64%-a, op.: 126–127°C (vizes etanol);

19. 3-[3-(4-bróm-fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenil-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 81%-a, op.: 134–135°C.

15 20. 4-[2-(fenil-szulfonil)-etil]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 95%-a, op.: 179–181°C (etanol);

20 21. 4-[3-(fenil-szulfonil)-propán-1-il]-fenoxi-ecetsav.

A kitermelés az elméleti hozam 71%-a, op.: 51–52°C (etanol).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű fenil-alkilén-tio-származékok és gyógyászatban alkalmazható észterek előállítására — a képletben

R<sub>1</sub> jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, (halogén-fenil)-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy fenilcsoport, mely 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, cianocsoporttal, vagy fenilcsoporttal lehet helyettesítve,

m értéke 0, 1 vagy 2,

B jelentése legfeljebb 6 szénatomos alkilén-csoport,

W jelentése 1,2-, 1,3- vagy 1,4-fenilén-csoport,

A jelentése (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–5 szénatomos alkilén)-oxi-, karboxi-(1–5 szénatomos alkilén)-oxi-, butiro-1,4-lakton-4-il-, karboxil-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, hidroxil-(1–5 szénatomos alkil)-, karboxil-(1–7 szénatomos alkil)-, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–7 szénatomos alkil)-csoport, vagy

DR<sub>2</sub> általános képletű csoport, ahol

D jelentése -CO- vagy -CH-csoport és

OH

R<sub>2</sub> jelentése hidroxil-(1–5 szénatomos alkil)-csoport, karboxil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport —

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben

B, W és A jelentése a fentiekben megadott,

65 X jelentése reakcióképes csoport,

egy (III) általános képletű merkaptánnal vagy egy (VI) általános képletű szulfinsavval vagy ennek egy sójával reagáltatjuk, a képletekben

$R_1$  jelentése a tárgyi kör szerinti vagy b) egy (VII) általános képletű vegyület, a képletben

$R_1$  és B jelentése, valamint m értéke a tárgyi kör szerinti,

egy (VIII) vagy egy (VIIIa) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletekben

$R_2$  jelentése a tárgyi kör szerinti és

X jelentése halogénatom vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

A jelentése  $-OCH_2COOH$  csoport, egy (IX) általános képletű vegyületet, a képletben  $R_1$ , B jelentése és m értéke a tárgyi kör szerinti, klór- vagy bróm-ecetsavval vagy ezek észtereivel reagáltatunk, és

i) kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyület szulfenilcsoportját szulfonilcsoporttá oxidáljuk, vagy

ii) egy kapott (I) általános képletű vegyület szulfenilcsoportját szulfonilcsoporttá oxidáljuk, vagy

iii) egy kapott (I) általános képletű vegyület szulfonilcsoportját szulfonilcsoporttá oxidáljuk, vagy

iv) egy kapott (I) általános képletű vegyület karboxilcsoportját észterezzük, vagy

v) egy kapott (I) általános képletű észtert szabad savvá alakítunk, vagy

vi) egy kapott, A helyén  $-COCH_3$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet A helyén  $-CH_2COOH$  csoportot tartalmazó vegyületté alakítunk, vagy

5 vii) egy kapott, A helyén  $-COCH_3$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet A helyén  $-CH(OH)-CH_3$  csoportot tartalmazó vegyületté redukálunk, vagy

10 viii) egy kapott, A helyén  $-CH_2COOEt$  csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet A helyén  $-CH_2CH_2OH$  csoportot tartalmazó vegyületté redukálunk, vagy

15 ix) egy kapott (I) általános képletű gamma-keto-karbonsavészter redukcióval és vízelvonással A helyén gamma-butiro-laktonil-csoportot tartalmazó vegyületté alakítunk, vagy

20 x) egy kapott (I) általános képletű gamma-keto-karbonsavésztert D helyén  $-CH-$  és



$R_2$  helyén hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó vegyületté redukálunk.

25 2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyület — a képletben  $R_1$ , m, B, W és A jelentése az 1. igénypontban megadott — vagy gyógyszer-technológiában szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

1 lap rajz képletekkel

Int.Cl. C 07 C 321/14; 321/24; 317/04; 317/14;  
C 07 D 307/04; A 61 K 31/10; 31/34

