(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 185 799

*A bejelentés napja:* (22) 81. 05. 20. (21) (1465/81)

*A bejelentés elsőbbsége:* (33) GB: (32) 80. 05. 22. (31) (80 16 915)

*A közzététel napja:* (41) (42) 1984. 06. 28.

*Megjelent:* (45) 1988. IX. 30.

*Nemzetközi osztályjelzet:* (51) NSZO$_4$ C 07 C 103/58; C 07 D 263/44

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

*Feltaláló(k):* (72)
CROSSLEY Neville Stanton vegyész, Knutsford, Cheshire, GLEN Alastair Thomas, vegyész, HUGHES Leslie Richard vegyész, Macclesfield, Cheshire, GB

*Szabadalmas:* (73)
Imperial Chemical Industries Limited, London, GB

(54) ELJÁRÁS ACIL-ANILIDEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új acil-anilidek előállítására – ahol a képletben

$R^1$ ciano-, karbamoil-, nitrocsoportot, fluor-, klór-, bróm-, jód-, hidrogénatomot, alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-, fenil-tio- vagy fenil-szulfonil-csoportot jelent;

$R^2$ ciano-, karbamoil-, nitrocsoportot, fluor-, klór-, bróm-, jódatomot, alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-, perfluor-alkil-tio-, perfluor-alkil-szulfinil- vagy perfluor-alkil-szulfonil-csoportot jelent;

$R^3$ hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;

$R^5$ hidrogénatomot, hidroxil- vagy alkoxi-, alkanoiloxi- vagy benzoiloxi-csoportot jelent, vagy

$R^3$ és $R^5$ együtt oxikarbonil-csoportot képvisel;

$R^4$ 2–4 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénalkil-csoportot jelent;

$R^6$ hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, és

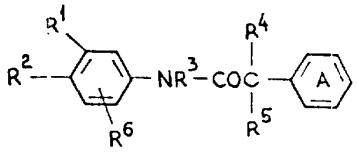
az A-val jelölt benzolgyűrűhöz adott esetben egy vagy két szubsztituens kapcsolódhat, vagy az A-val jelölt benzolgyűrű egy kapcsolódó buta-1,3-dienilén-csoporttal együtt naftalin-gyűrűt alkothat.

Ezek a vegyületek anti-androgén hatással rendelkeznek és a humán- és állatgyógyászatban gyógyszerekként használhatók fel.

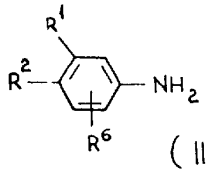
Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során

a) a (II) általános képletű aminokat (III) általános képletű savakkal vagy azok reakcióképes származékaival reagáltatják, vagy

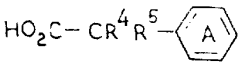
b) a (IV) általános képletű izocianátokat (V) általános képletű észterekkel reagáltatják, vagy



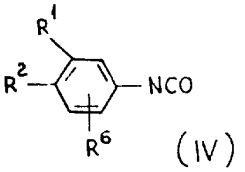
(I)



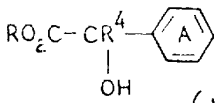
(II)



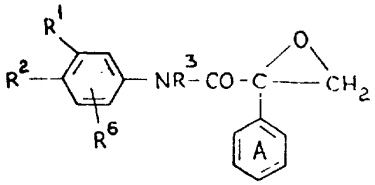
(III)



(IV)



(V)



(VI)

c) a (VI) általános képletű epoxidokat hidrogén-kloriddal kezelik,

és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületeket ismert reakciókkal (alkilezés, észterezés, hidrolízis, acilezés, gyűrűzárás) más (I) általános képletű vegyületekké alakítják át.

---

A találmány tárgya eljárás anti-androgén hatással rendelkező, új acil-anilidek és az azokat tartalmazó humán- és állatgyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint az (I) általános képletű új acil-anilideket állítjuk elő – ahol

$R^1$ cianocsoportot, karbamoilcsoportot, nitrocsoportot, fluoratomot, klóratomot, brómatomot, jódatomot, hidrogénatomot, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-csoportot, fenil-tio-csoportot vagy fenil-szulfonil-csoportot jelent;

$R^2$ cianocsoportot, karbamoilcsoportot, nitrocsoportot, fluoratomot, klóratomot, brómatomot, jódatomot, legfeljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-, perfluor-alkil-tio-, perfluor-alkil-szulfinil- vagy perfluor-alkil-szulfonil-csoportot jelent;

$R^3$ hidrogénatomot vagy legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

$R^5$ hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 15 szénatomos alkanoiloxi- vagy benzoiloxi-csoportot jelent, vagy

$R^3$ és $R^5$ együtt oxikarbonil-csoportot képvisel, amely a molekula —N—CO—C— szerkezeti egységével együtt oxazolidin-dion-csoportot alkot;

$R^4$ 2–4 szénatomos alkilcsoportot vagy egy $—CX^1X^2X^3$ általános képletű csoportot jelent, amelyben $X^1$, $X^2$ és $X^3$ egymástól függetlenül hidrogénatomot, fluoratomot vagy klóratomot képvisel;

$R^6$ hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, és

az A-val jelölt benzolgyűrűhöz szubsztituensként adott esetben összesen egy vagy két halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, legfeljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, perfluor-alkil-, vagy alkoxikarbonil-csoport vagy fenilcsoport, fenil-tio-csoport, fenil-szulfinil-csoport vagy fenil-szulfonil-csoport kapcsolódhat, vagy

az A-val jelölt benzolgyűrű egy kapcsolódó buta-1,3-dienilén-csoporttal együtt naftalin-gyűrűt alkothat.

A képletből megállapítható, hogy az (I) általános képletű vegyületek aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak (az aszimmetria-centrum az $R^4$ és $R^5$ szubsztituenst hordozó szénatom), ennek megfelelően optikailag aktív izomerek és racém elegyek formájában létezhetnek. Oltalmi igényünk mind a racém (I) általános képletű vegyületek, mind pedig az anti-androgén hatással rendelkező optikailag aktív izomerek előállítására kiterjed. A racém vegyületek rezolválása, az optikailag aktív izomerek elkülönítése és anti-androgén aktivitásuk vizsgálata szakember általános ismeretei közé tartozik.

Az (I) általános képletű vegyületekben $R^1$, $R^3$ és az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense alkilcsoportként előnyösen például metil- vagy etil-csoportot jelenthet.

$R^3$ előnyösen hidrogénatomot képvisel.

Az $R^1$ helyén álló, illetve az A-val jelölt benzolgyűrűhöz kapcsolódó alkoxicsoport előnyösen például metoxi- vagy etoxicsoport lehet.

$R^1$, $R^2$ és az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense alkanoilcsoportként előnyösen például formil- vagy acetilcsoportot jelenthet.

$R^1$, $R^2$ és az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense alkil-tio, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-, perfluor-alkil-tio-, perfluor-alkil-szulfinil-, illetve perfluor-alkil-szulfonil-csoportként előnyösen például metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfinil-, metil-szulfonil-, trifluor-metil-, pentafluor-etil-, trifluor-metil-tio-, trifluor-metil-szulfinil-, illetve trifluor-metil-szulfonil-csoportot képviselhet.

Az (I) általános képletű vegyületekben $R^4$ például metil-, etil-, n-propil-, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, klór-metil-, diklór-metil- vagy triklór-metil-csoportot – előnyösen metilcsoportot – jelenthet.

$R^5$ alkoxicsoportként például metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy n-butoxi-csoportot, aciloxi-csoportként pedig legfeljebb 15 szénatomos alkanoil- vagy aroilcsoportot, így acetoxi-, propioniloxi-, dekanoil oxi-, dodekanoiloxi- vagy benzoiloxi-csoportot képviselhet. $R^5$ előnyösen hidroxilcsoportot jelenthet.

$R^6$ és az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense halogénatomként például fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelenthet.

$R^6$ előnyösen hidrogénatomot vagy klóratomot, különösen előnyösen hidrogénatomot jelent.

Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense alkoxi-karbonil-csoportként például metoxikarbonil- vagy etoxikarbonil-csoportot jelenthet.

Előnyöseknek bizonyultak azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben $R^1$ és $R^2$ az 1. táblázatban felsorolt csoportokat jelenti.

*1. táblázat*

| $R^1$ | $R^2$ |
|---|---|
| trifluor-metil | nitro- |
| trifluor-metil- | ciano- |
| klór- | klór- |
| klór- | nitro- |
| klór- | ciano- |
| ciano- | klór- |
| nitro- | klór- |
| nitro- | ciano- |
| klór- | metil-tio- |
| klór- | metil-szulfinil- |
| klór- | metil-szulfonil- |
| metil-tio- | ciano- |
| hidrogén | metil-tio- |

Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituálatlan lehet, vagy az A-val jelölt benzolgyűrűhöz egy vagy két szubsztituens kapcsolódhat, amelyek közül az egyik a para-helyzetben elhelyezkedő elektronvon-

zó csoport (így fluoratom, klóratom vagy nitro-, trifluor-metil-, ciano-, metoxikarbonil-, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport) lehet. Amennyiben az A-val jelölt benzolgyűrű két szubsztituenst hordoz, a második szubsztituens például a meta-helyzethez kapcsolódó klóratom lehet.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az A-val jelölt benzolgyűrűhöz egyetlen szubsztituensként nitro-csoport kapcsolódik a para-helyzetben.

Az (I) általános képletű acil-anilidek előnyös képviselői azok a származékok, amelyekben $R^1$ és $R^2$ egymástól függetlenül ciano-, nitro-, trifluormetil- vagy klór-szubsztituenst, $R^3$ és $R^6$ egyaránt hidrogénatomot, $R^4$ metil-csoportot és $R^5$ hidroxil-csoportot jelent, az A-val jelölt benzolgyűrűhöz pedig egyetlen szubsztituensként nitro-, trifluormetil-, ciano-, metoxikarbonil-, metiltio- vagy metil-szulfinil-csoport vagy fluoratom kapcsolódik a para-helyzetben.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői a példákban felsorolt származékok. Különösen hatásosaknak bizonyultak a következő vegyületek:

3,4-diklór-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilin,

4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilin,

4-ciano-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilin,

3-klór-4-nitro-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilin,

3-klór-4-metilszulfonil-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilin,

4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-trifluormetil-fenil/-propionil)-anilin,

3-klór-4-nitro-N-(2-hidroxi-2-/p-trifluormetil-fenil/-propionil)-anilin,

4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-/p-ciano-fenil/-2-hidroxi-propionil)-anilin,

4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-/p-fluor-fenil/-2-hidroxi-propionil)-anilin,

4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-metil-szulfonil-fenil/-propionil)-anilin,

3,4-diklór-N-(2-hidroxi-2-/p-metilszulfinil-fenil/-propionil)-anilin és

3,4-diklór-N-(2-/p-acetil-fenil/-2-hidroxi-propionil)-anilin.

Az (I) általános képletű új vegyületeket a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmas bármely ismert kémiai eljárással előállíthatjuk.

Az a) eljárás szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben $R^3$ hidrogénatomot, $R^5$ pedig hidroxil-csoporttól eltérő csoportot jelent, előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű aminvegyületeket – ahol $R^1$, $R^2$ és $R^6$ jelentése a fenti – (III) általános képletű savakkal – ahol $R^4$ és az A-val jelölt benzolgyűrű jelentése a fenti, $R^5$ pedig hidrogénatomot, alkoxi-csoportot vagy aciloxi-csoportot jelent – vagy azok reakcióképes származékaival reagáltatjuk.

Reakcióképes savszármazékokként például a megfelelő savanhidrideket, savhalogenideket (így savkloridokat) vagy rövidszénláncú alkilésztereket (így a metil- vagy etilésztereket) használhatjuk fel. A reakciót előnyösen piridines oldatban végezzük; reagensként célszerűen a (III) általános képletű szabad savból tionilkloriddal előállított savkloridot használjuk fel.

A fenti eljárást különösen előnyösen alkalmazhatjuk olyan (I) általános képletű acil-anilidek előállítására, amelyekben $R^5$ aciloxi-csoportot jelent.

A b) eljárás szerint azokat az (I) általános képletű acil-anilideket, amelyekben $R^3$ és $R^5$ együtt karboniloxi-csoportot (azaz a kapcsolódó molekularészekkel együtt oxazolidin-dion-gyűrűt) alkot, úgy állíthatjuk elő, hogy a (IV) általános képletű izocianátokat – ahol $R^1$, $R^2$ és $R^6$ jelentése a fenti – (V) általános képletű észterekkel reagáltatjuk – ahol $R^4$ és az A-val jelölt benzolgyűrű jelentése a fenti, R pedig legfőljebb 6 szénatomos alkil-csoportot, így metil- vagy etil-csoportot jelent. A reakciót előnyösen szerves oldószer, például dietiléter jelenlétében, szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

A c) eljárás szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben $R^5$ hidroxilcsoportot jelent, a megfelelő, $R^5$ helyén aciloxi-csoportot tartalmazó származékok hidrolízisével állíthatjuk elő. Az $R^5$ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó végtermékek különösen előnyös előállításmódja szerint az aciloxi-származékokat a korábban ismertetett előnyös eljárással – azaz (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójával – alakítjuk ki, majd a kapott terméket hidrolizáljuk.

A d) eljárás szerint az $R^3$ helyén alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő, $R^3$ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű acil-anilidek alkilezésével alakíthatjuk ki.

Az e) eljárás szerint az $R^4$ helyén klór-metil-csoportot és $R^5$ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű acil-anilideket úgy is előállíthatjuk, hogy a (VI) általános képletű epoxidokat – ahol $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^6$ és az A-val jelölt benzolgyűrű jelentése a fenti – hidrogén-kloriddal reagáltatjuk. A reakciót előnyösen szerves oldószerben, például kloroformban, szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

Az utóbbi eljárásváltozatban kiindulási anyagokként felhasznált (VI) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű anilin-származékok – ahol $R^1$, $R^2$, $R^3$ és $R^6$ jelentése a fenti – és a (VIII) általános képletű epoxid-vegyületek – ahol R és az A-val jelölt benzolgyűrű jelentése a fenti – reakciójával állíthatjuk elő.

Az f) eljárás szerint azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben $R^1$, $R^2$ és vagy az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense alkil-szulfinil-, perfluor-alkil-szulfinil-, fenil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonil-csoport, a megfelelő, $R^1$, $R^2$ és vagy az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense helyén alkil-tio-, perfluor-alkil-tio- vagy fenil-tio-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek oxidációjával állíthatjuk elő. A felhasznált oxidálószer jellegétől és a reakciókörülményektől függően a reakcióban szulfinil- vagy szulfonil-származékok képződnek. Így például ha a tio-vegyületeket metanolos oldatban, szobahőmérsékleten vagy annál alacsonyabb hőmérsékleteken nátrium-metaperjodáttal oxidáljuk, termékként rendszerint szulfinil-származéko-

kat kapunk, míg ha az oxidációt szobahőmérsékleten vagy azt meghaladó hőmérsékleteken, ecetsavas oldatban hidrogén-peroxiddal végezzük, általában a megfelelő szulfonil-vegyületek képződnek.

A g) eljárás szerint az A-val jelölt benzolgyűrűn alkoxikarbonil-szubsztituenst tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy az A-val jelölt benzolgyűrűn formil-szubsztituenst tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oxidáljuk, majd a kapott, az A-val jelölt benzolgyűrűn karboxil-szubsztituenst tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket észterezzük.

Miként már közöltük, az (I) általános képletű acil-anilidek anti-androgén hatással rendelkeznek. A vegyületek anti-androgén hatását az igazolja, hogy ha a vegyületeket 4 egymást követő napon át orális úton adagoljuk nemileg érett hím patkányoknak, csökken az állatok ondóhólyagának súlya. Az (I) általános képletű vegyületeket ennek megfelelően melegvérű gerinceseken például a rosszindulatú és jóindulatú prosztata-megbetegedések, valamint a szervezet androgén-szintjével összefüggő rendellenes állapotok (például szőrtüsző-gyulladás, túlszőrösödés, faggyúmirigy-túltermelés stb.) kezelésére használhatjuk fel. A hatóanyagokat a humán- és állatgyógyászatban egyaránt alkalmazhatjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket ezen túlmenően háziállatok ovulációjának serkentésére használhatjuk fel.

Az (I) általános képletű acil-anilidek előnyös képviselői az ismert, rokonszerkezetű anti-androgén hatóanyagokénál (például flutamid és hidroxiflutamid) 25-ször erősebb hatást is kifejthetnek. Az (I) általános képletű vegyületek patkányokon az anti-androgén hatás megjelenéséhez szükséges dózisban semmiféle toxikus tünetet nem idéznek elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket a humán- és állatgyógyászatban gyógyászati készítmények formájában használhatjuk fel, amelyek a hatóanyag mellett gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagokat, hígítóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmaznak.

A gyógyászati készítmények például orálisan adagolható gyógyszerformák, így tabletták, kapszulák, vizes vagy olajos oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületeket parenterálisan adagolható gyógyászati készítmények (például steril oldatok vagy szuszpenziók), helyi felhasználásra alkalmas kompozíciók (így kenőcsök vagy balzsamok), továbbá kúpok hatóanyagaiként is felhasználhatjuk.

A gyógyászati készítmények kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületeken kívül egy vagy több további gyógyhatású anyagot is tartalmazhatnak. A készítményekhez további gyógyhatású anyagokként például anti-ösztrogén hatóanyagokat (így tamoxifent), progesztineket (így medroxi-progeszteron-acetátot), gonadotrop hormon-kiválasztást gátló hatóanyagokat (így danazolt), citotoxikumokat (így ciklofoszfamidot), antibiotikumokat (így penicillint vagy oxitetraciklint), továbbá gyulladásgátló anyagokat (így – elsősorban a helyi kezelésre szánt készítmények esetén – fluocinolon-acetonidot) adhatunk.

A gyógyászati készítményeket önmagukban ismert gyógyszertechnológiai módszerekkel állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű acil-anilideket melegvérűeknek általában 0,1–125 mg/testsúly kg-os dózisban adjuk be.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

*1. példa*

1,23 g 2-acetoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav 20 ml metilénkloriddal készített oldatához 0,46 ml piridint és 0,34 ml tionilkloridot adunk. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 25 ml piridinben oldjuk, az oldathoz 0,78 g 3,4-diklór-anilint adunk, az elegyet 17 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és híg vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos oldatot elválasztjuk, egymás után híg vizes sósavoldattal, vízzel, vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, végül telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot toluolból kristályosítjuk. 135–136 °C-on olvadó 3,4-diklór-N-(2-acetoxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint kapunk. Kitermelés: 83%.

1,0 g, a fentiek szerint előállított terméket 25 ml 20 : 1 térfogatarányú etanol/tetrahidrofurán elegyben oldunk. Az oldathoz 5 ml 5%-os vizes káliumhidroxid-oldatot adunk, az elegyet 10 percig állni hagyjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és telített vizes nátriumklorid-oldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, szárazra pároljuk, és a maradékot toluolból kristályosítjuk. 179–180 °C-on olvadó 3,4-diklór-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint kapunk. Kitermelés: 70%.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-acetoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsavat a következőképpen állítjuk elő:

50 g p-nitro-acetofenon 500 ml metiléndiklorid-dal készített oldatához keverés közben 0,05 g cinkjodidot és 36 g trimetil-szilil-cianidot adunk. A reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 500 ml 3 n vizes sósavoldatot adunk, az elegyet 5 órán át 50 °C-on tartjuk, majd lehűtjük és vízbe öntjük. A vizes elegyet etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 1,2 g így kapott 2-hidroxi-2-(p-nitro-fenil)-propionitrilhez 20 ml tömény vizes sósavoldatot adunk, és az elegyet zárt csőben 4 órán át 110 °C-on tartjuk. Az elegyet vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomá-

son szárazra pároljuk. 1,3 g így kapott 2-hidroxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav, 1,25 ml ecetsavanhidrid és 20 ml piridin elegyét 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és híg vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, egymás után híg vizes sósavoldattal, vízzel, végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Szilárd maradékként 2-acetoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsavat kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

*2. példa*

Az 1. példa 1. és 2. bekezdésében közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagokként egyéb anilin-vegyületeket és 2-acetoxi-2-fenil-alkánkarbonsavakat használunk fel. A 2. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

*2. táblázat*

| $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ | Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense | Op. °C |
|---|---|---|---|---|
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | – | 127–128 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 3—$NO_2$ | 150–151 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 3—$NO_2$—4—Cl | 120–122 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 3—$CF_3$ | 118–119 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—Cl | 143–145 |
| —Cl | —Cl | $—CF_3$ | – | 118–119 |
| —Cl | —Cl | $—CF_3$ | 3—$CH_3O$ | gumiszerű anyag |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | – | 116–117 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 126–127 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 3—$NO_2$ | 175–176 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 3—$NO_2$—4—Cl | 122–123 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 2—$NO_2$ | 180–181 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 137–143 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 3—$CF_3$ | 120–121 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—Cl | 108–109 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 3—Cl | 133–134 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 3,4—di—Cl | 146–147 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CF_3$ | – | 134–136 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CF_3$ | 4—Cl | 131–132 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CF_3$ | 4—$CH_3$ | 147–148 |
| $—CF_3$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 186–188 |
| $—CF_3O$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 155–156 |
| $—NO_2$ | —Cl | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 160–162 |

*3. példa*

Az 1. példa 1. és 2. bekezdésében közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagokként egyéb anilin-vegyületeket és 2-acetoxi-2-fenil-alkánkarbonsavakat használunk fel. A 3. táblázatban felsorolt vegyületeket kapjuk.

*3. táblázat*

| $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ | Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense | Op. °C |
|---|---|---|---|---|
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 130–131 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—F | 131–132 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—CN | 159–161 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—$C_6H_5$ | 136–135 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—*CHO* | 137–138 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—$COCH_3$ | gumiszerű anyag |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—$SC_6H_5$ | gumiszerű anyag |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | 4—$SCH_3$ | 154–157 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 128–130 (–)-izomer |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 139–140 (+)-izomer |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—F | 107–108 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—CN | 125–130 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$C_6H_5$ | 168–169 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | (1-naftil) | 182–185 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | (2-naftil) | 111–113 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—*CHO* | 55–57 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$COCH_3$ | 133–134 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$SCH_3$ | 118–122 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$SC_6H_5$ | gumiszerű anyag |
| $—CF_3$ | CN | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 191–192 |
| $—CF_3$ | F | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 120–122 |
| $—CF_3$ | Br | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 139–140 |
| —Cl | $—OCH_3$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 136–139 |
| —Cl | $—SH_3$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 153–154 |
| —Cl | $—SH_3$ | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | gumiszerű anyag |
| —Cl | $—SH_3$ | $—CH_3$ | 4—CN | gumiszerű anyag |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 179–180 |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 161–162 |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—F | 123–124 |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—CN | 152–154 |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$COCH_3$ | 58 |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | 4—$SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 189–190 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 202–203 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—F | 132–133 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—CN | 96–98 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—*CHO* | 79–81 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—$COCH_3$ | 64–67 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—$SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | 4—$SC_6H_5$ | gumiszerű anyag |
| —CN | —Cl | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 156–157 |
| $—NO_2$ | —Cl | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 118–120 |
| $—NO_2$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 92–93 |
| $—NO_2$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| $—NO_2$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 167–169 |
| $—NO_2$ | —CN | $—CH_3$ | 4—CN | 115–118 |
| $CH_3S$— | —CN | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 148–149 |
| $CH_3S$— | —CN | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | gumiszerű anyag |
| $CH_3S$— | —CN | $—CH_3$ | 4—$SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| $—CH_3$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 171–172 |
| $—OCH_3$ | —CN | $—CH_3$ | 4—$CF_3$ | 165–167 |
| $—NO_2$ | —Cl | $—CH_3$ | 4—CN | 129–134 |
| $—CONH_2$ | —Cl | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 208–210 |
| H | $—CF_3$ | $—CH_3$ | 4—$NO_2$ | 153–154 |

| $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ | Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense | Op. °C |
|---|---|---|---|---|
| H | $-SCF_3$ | $-CH_3$ | $4-NO_2$ | 164–165 |
| H | $-SCH_3$ | $-CH_3$ | $4-NO_2$ | 161–162 |
| $-SC_6H_5$ | $-NO_2$ | $-CH_3$ | $4-NO_2$ | gumiszerű anyag |
| $-CF_3$ | $-NO_2$ | $-CF_3$ | $3-CH_3$ | 165–166 |
| $-Cl$ | $-Cl$ | $-CF_3$ | $4-Cl$ | 135 |
| $-CF_3$ | $-NO_2$ | $-C_2H_5$ | - | 125–128 |
| $-CF_3$ | $-NO_2$ | $n-C_3H_7$ | - | 107–108 |
| $-Cl$ | $-Cl$ | $n-C_3H_7$ | - | 85–86 |
| $-Cl$ | $-Cl$ | $-CHF_2$ | $4-SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| $-Cl$ | $-Cl$ | $-CHCl_2$ | $4-SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| $-Cl$ | $-CN$ | $-CHCl_2$ | $4-SCH_3$ | gumiszerű anyag |
| $-Cl$ | $-Cl$ | $-CH_2F$ | - | 115–116 |

Hasonlóan állítjuk elő a 232–235 °C-on olvadó 3,4,5-triklór-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint és a 155–157 °C-on olvadó 2-klór-4-nitro-N-(2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint.

*4. példa*

Az 1. példa 1. bekezdésében közöltek szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 4-nitro-3-trifluormetil-anilint és a megfelelő 2-aciloxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav-származékokat használjuk fel. A 4. táblázatban felsorolt (IX) általános képletű vegyületeket kapjuk.

*4. táblázat*

| $R^5$ | Op. °C |
|---|---|
| acetoxi- | 163–164 |
| benzoiloxi- | 98–100 |
| n-dodekanoiloxi- | 50–70 |

A 2., 3. és 4. példában felsorolt vegyületek előállításához kiindulási anyagokként felhasznált 2-aciloxi-2-fenil-alkánkarbonsavakat az 1. példa utolsó részében ismertetett eljárással állítjuk elő a megfelelő 2-hidroxi-2-fenil-alkánkarbonsavakból. A 2-hidroxi-2-fenil-alkánkarbonsavakat

1. a megfelelő alkanofenonokból alakíthatjuk ki az 1. példa utolsó részében ismertetett eljárással, vagy

2. aril-fémvegyület és α-ketonsav reakciójával állítjuk elő. Ezt az utóbbi eljárásváltozatot a következőkben a 2-hidroxi-2-(p-fluor-fenil)-propionsav előállítása kapcsán részletesebben ismertetjük.

6,8 g magnéziumforgács 20 ml dietiléterrel készített szuszpenziójához 50 g 1-bróm-4-fluor-benzol 100 ml dietiléterrel készített oldatát adjuk, a kapott elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 0 °C-ra hűtjük. A Grignard-reagens oldatába 10,8 g piroszőlősav 50 ml dietiléterrel készített oldatát csepegtetjük, majd az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet 0 °C-ra hűtjük, híg vizes sósavoldattal megsavanyítjuk és dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük, vízzel mossuk, majd telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal extraháljuk. A vizes-lúgos extraktumot tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk és etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az etilacetátos extraktumokat egyesítjük, vízzel, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékként kapott 2-hidroxi-2-(p-fluor-fenil)-propionsavat további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

A fent ismertetett 2. módszerrel állítottuk elő azokat a 2-hidroxi-2-aril-propionsav-származékokat, amelyekben a 2-es helyzetű aril-csoport 3-klór-fenil-, 4-klór-fenil-, 3-trifluormetil-fenil-, 4-trifluormetil-fenil-, 4-metiltio-fenil-, 4-feniltio-fenil-, 1-naftil- és 2-naftil-csoportot jelent.

A fent ismertetett 2. módszerrel állítottuk elő a 2-(p-dietoximetil-fenil)-2-hidroxi-propionsavat és a 2-(p-/1,1-dietoxi-etil/-fenil)-2-hidroxi-propionsavat is. Ezeket a vegyületeket dioxános oldatban, 2 n vizes kénsavoldat jelenlétében 17 órán át visszafolyatás közben forralva 2-(p-formil-fenil)-, illetve 2-(p-acetil-fenil)-2-hidroxi-propionsavvá alakítottuk.

A 2. módszerhez hasonlóan állítottuk elő a 2-(p-ciano-fenil)-2-hidroxi-propionsavat is, azzal a különbséggel, hogy először 2 g 4-bróm-benzonitril, 100 ml tetrahidrofurán és 7,3 ml 1,5 mólos hexános n-butil-lítium-oldat felhasználásával −90 °C-on a megfelelő szerves lítium-reagenst alakítottuk ki, ezt az oldatot −100 °C-on 1,2 ml piroszőlősav-etilészter 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához adtuk, majd a reakcióelegy feldolgozása után a kapott etilésztert ismert módon savas hidrolízissel a megfelelő szabad savvá alakítottuk.

A fent ismertetett 1. módszerrel állítottuk elő az 5. táblázatban felsorolt (X) általános képletű vegyületeket.

*5. táblázat*

| $R^4$ | Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense | $R^4$ | Az A-val jelölt benzolgyűrű szubsztituense |
|---|---|---|---|
| $-CH_3$ | $2-NO_2$ | $-CF_3$ | $4-Cl$ |
| $-CH_3$ | $3-NO_2$ | $-CF_3$ | $3-OCH_3$ |
| $-CH_3$ | 3,4—di—Cl | $-CF_3$ | $4-CH_3$ |
| $-CH_3$ | $3-NO_2-4-Cl$ | $-CF_3$ | $3-CH_3$ |
| $-CHF_2$ | $4-SCH_3$ | $-CF_3$ | - |
| $-CHCl_2$ | $4-SCH_3$ | $-CH_2F$ | - |

A 2-hidroxi-2-fenil-propionsav, -vajsav és -valeriánsav, valamint a 2-hidroxi-2-(4-bifenilil)-propionsav ismert vegyület.

Az 1. módszer szerinti eljárásban kiindulási anyagokként felhasznált alkanofenonok – a 4-metiltio-α,α-difluor-acetofenon kivételével – ismert anyagok. A 4-metiltio-α,α-difluor-acetofenont a következőképpen állíthatjuk elő:

1,06 g 1-bróm-4-metiltio-benzol 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatába keverés közben, −78 °C-on 3,25 ml 1,6 mólos n-butil-lítium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át −78 °C-on keverjük, majd 0,25 g difluorecetsav 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához adjuk. A kapott ele-

gyet 2 órán át −78 °C-on keverjük, majd az elegyhez 0,5 ml ecetsavat adunk, és az elegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Ezután az elegyet vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, egymás után telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Maradékként 4-metiltio-α,α-difluor-acetofenont kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

A 2., 3. és 4. példában felsorolt (I) általános képletű vegyületek előállításában kiindulási anyagokként felhasznált anilin-vegyületek a 4-ciano-3-metiltio-anilin kivételével ismert anyagok. A 4-ciano-3-metiltio-anilint a következőképpen állíthatjuk elő:

12,1 g 2-klór-4-nitro-benzoesav, 2,8 ml dimetildiszulfid, 3,8 g rézpor és 80 ml N,N-dimetil-acetamid elegyét 1 óra alatt 135 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet 90 percig ezen a hőmérsékleten, majd 2 órán át 165 °C-on tartjuk. Az N,N-dimetil-acetamidot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 400 ml víz és 10 ml 32 vegyes %-os vizes nátriumhidroxid-oldat elegyébe öntjük. Az elegyet szűrjük, a szűrletet etilacetáttal mossuk, tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, majd ismét szűrjük. A kapott szilárd anyagot vízzel mossuk, majd etilacetátban oldjuk, az oldatot magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot vizes etanolból kristályosítjuk. 214–215 °C-on olvadó 2-metiltio-4-nitro-benzoesavat kapunk.

42,6 g 2-metiltio-4-nitro-benzoesav 800 ml petroléterrel (forráspont-tartomány: 60–80 °C) és 0,1 ml piperidinnel készített szuszpenziójához keverés közben 29 ml tionilkloridot adunk. A reakcióelegyet 150 percig visszafolyatás közben forraljuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml tetrahidrofuránban oldjuk, az oldatot keverés közben 190 ml vizes ammónium-hidroxid-oldat (fajsúly: 0,88) és 250 g jég keverékébe öntjük, és a kapott elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk és szűrjük. A szilárd szűrőlepényt jéghideg vízzel mossuk, majd telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldatban szuszpendáljuk, a szuszpenziót keverjük, majd a szilárd anyagot leszűrjük. 202–204 °C-on olvadó 2-metiltio-4-nitro-benzamidot kapunk.

35,25 g 2-metiltio-4-nitro-benzamid 400 ml dioxán és 28 ml piridinnel készített szuszpenziójához hűtés és keverés közben 25,8 ml trifluorecetsavanhidridet adunk olyan ütemben, hogy az elegy hőmérséklete 10–12 °C legyen. A kapott elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 3 liter jeges vízbe öntjük. Az elegyet szűrjük, és a szilárd anyagot etanolból kristályosítjuk. 180–181 °C-on olvadó 2-metiltio-4-nitro-benzonitrilt kapunk.

800 ml víz, 200 ml etanol, 60 ml jégecet és 150 g vaspor elegyéhez keverés közben, 85–90 °C-on, részletekben, 50 perc alatt 30 g 2-metiltio-4-nitro-benzonitrilt adunk. A reakcióelegyet további 3 órán át 85–90 °C-on keverjük, majd vizes nátrium-hidroxid-oldattal pH = 9-re lúgosítjuk. Az elegyet 200 ml dietiléterrel összerázzuk, majd szűrési segédanyagon keresztül szűrjük. A szilárd maradékot 400 ml dietiléterrel mossuk. A szűrlet vizes fázisát ötször 100 ml dietiléterrel extraháljuk. Az éteres oldatokat egyesítjük, telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül szárazra pároljuk. Maradékként 4-ciano-3-metiltio-anilint kapunk; op.: 105–107,5 °C.

*5. példa*

0,3 g 2-metoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav és 3 ml tionilklorid elegyét 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot 15 ml piridinben oldjuk. Az oldathoz 0,25 g 4-nitro-3-trifluormetil-anilint adunk, az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és híg vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, egymás után vízzel, telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot tisztítás céljából 20 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk; eluálószerként toluol és etilacetát 4 : 1 térfogatarányú elegyét használjuk. A kapott terméket toluolból kristályosítjuk. 151–153 °C-on olvadó N-(2-metoxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-4-nitro-3-trifluormetil-anilint kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-metoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsavat a következőképpen állítjuk elő:

0,7 g, az 1. példa utolsó bekezdésében közöltek szerint előállított 2-hidroxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav, 0,5 ml tömény kénsav és 30 ml metanol elegyét 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot etilacetát és víz között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist egymás után telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 0,45 g így kapott 2-hidroxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert keverés közben 0,45 g káliumhidroxid és 2 ml dimetilszulfoxid elegyéhez adunk (az elegyet előzetesen 5 percig argon-atmoszférában keverjük). Közvetlenül ezután a reakcióelegyhez 0,56 g metiljodidot adunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten, argon atmoszférában keverjük. Az elegyhez 5 ml vizet adunk, majd etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 5 ml etanolt és 0,76 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, a kapott elegyet 1 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és híg vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Maradékként 2-metoxi-2-

(p-nitro-fenil)-propionsavat kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

A fenti eljárással 2-n-butoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav felhasználásával 124–127 °C-on olvadó N-(2-n-butoxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-4-nitro-3-trifluormetil-anilint állítunk elő. A kiindulási anyagot az 5. példa második részében ismertetett eljárással állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy metiljodid helyett n-butil-jodidot használunk fel.

*6. példa*

2,4 g 2-(p-nitro-fenil)-propionsav, 40 ml metilénklorid, 0,98 ml piridin és 0,83 ml tionilklorid elegyét 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 50 ml piridinben oldjuk, az oldathoz 2,5 g 4-nitro-3-trifluormetil-anilint adunk, és az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot etilacetát és híg vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist egymás után híg vizes sósavoldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot tisztítás céljából 120 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként kloroform és etilacetát 3 : 2 térfogatarányú elegyét használjuk. A terméket toluolból kristályosítjuk. 161–162 °C-on olvadó 4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált 2-(p-nitro-fenil)-propionsavat a következőképpen állítjuk elő:

3 g 50%-os ásványolajos nátriumhidrid-diszperzióból petroléteres mosással eltávolítjuk az olajat, a nátriumhidridet 150 ml dimetilformamidhoz adjuk, és az elegybe keverés közben 11 g dietil-malonátot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegybe 10 g 4-nitro-klórbenzol 15 ml dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük. A kapott elegyet 17 órán át 100 °C-on tartjuk, majd lehűtjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és víz között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot desztilláljuk. 2-metil-2-(p-nitro-fenil)-malonsav-dietilésztert kapunk; op.: 143–145 °C/0,15 Hgmm.

4,0 g 2-metil-2-(p-nitro-fenil)-malonsav-dietilészter, 20 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldat és 100 ml etanol elegyét 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékhoz 80 ml vizet és 20 ml tömény vizes sósavoldatot adunk. A kapott elegyet 6 órán át 100 °C-on tartjuk, majd lehűtjük és etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, majd telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal háromszor extraháljuk. A vizes extraktumokat egyesítjük, tömény vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, végül etilacetáttal háromszor extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Maradékként 2-(p-nitro-fenil)-propionsavat kapunk, amit további tisztítás nélkül használunk fel.

*7. példa*

1,4 g, a 3. példában ismertetett 4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-metiltio-fenil/-propionil)-anilin 35 ml metanollal készített oldatába keverés közben, 0 °C-on 0,79 g nátrium-metaperjodát 14,7 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd 17 órán át keverjük. Az elegyhez 50 ml telített vizes nátriumklorid-oldatot adunk, és kétszer 50 ml etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 °C) elegyéből kristályosítjuk. 171–175 °C-on olvadó 4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-metánszulfinil-fenil/-propionil)-anilint kapunk. Kitermelés: 81%.

A fenti eljárással állítjuk elő az alkiltio- vagy ariltio-szubsztituenst hordozó anilin-vegyületekből a 6. táblázatban felsorolt (XI) általános képletű vegyületeket.

*6. táblázat*

| $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ | $R^7$ | Op. °C |
|---|---|---|---|---|
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | $—SOCH_3$ | 170–181 |
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | $—SOC_6H_5$ | 179–181 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | $—SOC_6H_5$ | 156–158 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | $—SOCH_3$ | 110–111 |
| —Cl | —CN | $—CH_3$ | $—SOC_6H_5$ | 195–197 |
| —Cl | $—NO_2$ | $—CH_3$ | $—SOCH_3$ | 179–180 |
| $—NO_2$ | —CN | $—CH_3$ | $—SOCH_3$ | 226–227 |
| —Cl | $—SOCH_3$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 253–254 |
| —Cl | $—SOCH_3$ | $—CH_3$ | —CN | 148–155 |
| H | $—SOCH_3$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 138–139 |
| H | $—SOCF_3$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 143–144* |
| $—SOCH_3$ | —CN | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 125–128 |
| $—SOCH_3$ | —CN | $—CH_3$ | $—CF_3$ | 164–166 |
| $—SOCH_3$ | —CN | $—CH_3$ | $—SOCH_3$ | 234–238 |
| —Cl | —CN | $—CHCl_2$ | $—SOCH_3$ | gumiszerű anyag |

* Az oxidációt metiléndikloridos oldatban m-klór-perbenzoesavval végezzük.

*8. példa*

1,1 g 4-nitro-3-trifluormetil-N-(2-hidroxi-2-/p-metiltio-fenil/-propionil)-anilin, 37 ml jégecet és 2,8 ml hidrogénperoxid elegyét 5 órán át 70 °C-on keverjük. Az elegyet lehűtjük, 25 ml vízzel hígítjuk, majd háromszor 25 ml etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és toluol elegyéből kristályosítjuk. 187–189 °C-on olvadó 4-nitro-3-trifluor-

metil-N-(2-hidroxi-2-/p-metánszulfonil-fenil/-propionil)-anilint kapunk. Kitermelés: 95%.

A fenti eljárással állítjuk elő az alkiltio- vagy ariltio-szubsztituenst hordozó anilin-vegyületekből a 7. táblázatban felsorolt (XI) általános képletű vegyületeket.

*7. táblázat*

| $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ | $R^7$ | Op. °C |
|---|---|---|---|---|
| —Cl | —Cl | $—CH_3$ | $—SO_2CH_3$ | 212–215 |
| $—CF_3$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | $—S—O_2C_6H_5$ | 79–82 |
| —Cl | $—SO_2CH_3$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 200–201 |
| —Cl | $—SO_2CH_3$ | $—CH_3$ | —CN | 175–176 |
| —Cl | $—SO_2CH_3$ | $—CH_3$ | $—CF_3$ | 133–134 |
| H | $—SO_2CH_3$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 200–201 |
| H | $—SO_2CF_3$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 181–182 |
| $—SO_2C_6H_5$ | $—NO_2$ | $—CH_3$ | $—NO_2$ | nem kristályos |
| —Cl | —Cl | $—CHCl_2$ | $—SO_2CH_3$ | 102–103 |
| —Cl | —Cl | $—CHF_2$ | $SO_2CH_3$ | 168–170 |
| $—SO_2CH_3$ | —CN | $—CH_3$ | $—NO_2$ | 249–251* |

* Az oxidációt szobahőmérsékleten végezzük.

*9. példa*

0,5 g 2,3-epoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert 15 ml etanol, 3 ml tetrahidrofurán és 3 ml víz elegyében oldunk, az oldathoz 1,12 ml 2 n vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot 20 ml toluolban szuszpendáljuk, a szuszpenzióhoz 0,25 ml oxalil-kloridot adunk, és az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez 10 ml piridint és 0,462 g 4-nitro-3-trifluormetil-anilint adunk, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és híg vizes sósavoldat között megoszlatjuk. Az etilacetátos fázist egymás után telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátrumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A gumiszerű maradékot 50 ml kloroformban oldjuk, az oldatot hidrogénkloriddal telítjük, és az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet vízbe öntjük, és a kapott elegyet dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, egymás után telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot tisztítás céljából 20 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 °C) 2 : 3 térfogatarányú elegyét használjuk. A terméket toluolból kristályosítjuk. 154–157 °C-on olvadó 4-nitro-3-trifluormetil-N-(3-klór-2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint kapunk. Kitermelés: 30%.

A kiindulási anyagként felhasznált 2,3-epoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert a következőképpen állítjuk elő:

1,0 g 2-(p-nitro-fenil)-prop-2-én-karbonsav-metilészter 15 ml metanol és 15 ml kloroform elegyével készített oldatához 1 ml benzonitrilt, 0,2 g káliumkarbonátot és 1,5 ml 30%-os vizes hidrogénperoxid-oldatot adunk. Az elegyet 17 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízbe öntjük. A kapott elegyet dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, egymás után vízzel, vizes vas(II)-szulfát-oldattal és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Szilárd maradékként 2,3-epoxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav-metilésztert kapunk, amit további tsztítás nélkül használunk fel.

A fenti eljárással állítjuk elő a megfelelő anilin-vegyületek felhasználásával a 78–82 °C-on olvadó 3,4-diklór-N-(3-klór-2-hidroxi-2-/p-nitro-fenil/-propionil)-anilint és a 186–189 °C-on olvadó 3-klór-4-ciano-N-(3-klór-2-hidroxi-2-/p-nitro-feni l/-propionil)-anilint.

*10. példa*

1,0 g, a 3. példában említett 3,4-diklór-N-(2-/p-formil-fenil/-2-hidroxi-propionil)-anilin 50 ml acetonnal készített oldatába Jones-reagenst (krómtrioxid kénsavval készített, 25 súly%-os oldata) adagolunk addig, amíg az elegy sárga színe állandósul, majd az elegyet szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékot 20 ml metanolban oldjuk, az oldatban 0,5 ml tömény kénsavat adunk, és az elegyet 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, vízbe öntjük, majd dietiléterrel háromszor extraháljuk. Az extraktumokat egyesítjük, egymás után telített vizes nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, magnéziumszulfát fölött szárítjuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A terméket tisztítás céljából szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként etilacetát és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 °C) 1 : 1 térfogatarányú elegyét használjuk. 109 °C-on olvadó 3,4-diklór-N-(2-hidroxi-2-/p-metoxikarbonil-fenil-propionil)-anilint kapunk. Kitermelés: 70%.

A fenti eljárással állítjuk elő a megfelelő p-formil-fenil-származékokból kiindulva a 8. táblázatban felsorolt vegyületeket.

*8. táblázat*

| $R^1$ | $R^2$ | Op. °C |
|---|---|---|
| $—CF_3$ | $NO_2$ | 87–88 |
| —Cl | CN | 103–106 |

*11. példa*

1,0 g 2-hidroxi-2-(p-nitro-fenil)-propionsav-metilészter és 0,1 g 1,3-diamino-propán 20 ml dietiléterrel készített oldatába keverés közben 1,5 g 4-nitro-3-trifluormetil-fenilizocianát 30 ml dietiléterrel készített oldatát csepegtetjük. A reakcióele-

gyet 65 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, és a szilárd anyagot toluol és petroléter (forráspont-tartomány: 60–80 °C) elegyéből kristályosítjuk. 175–177 °C-on olvadó 5-metil-5-(p-nitrofenil)-3-(4-nitro-3-trifluormetil-fenil)-oxazolidin-2,4-diont kapunk. Kitermelés: 27%.

*12. példa*

0,52 g 4-nitro-3-trifluormetil-N-/2-hidroxi-2-p-nitrofenil-propionil/-anilint és 0,24 ml metil-jodidot keverés közben egymásután 0,24 g porított kálium-hidroxid és 3,5 ml dimetil-szulfoxid szuszpenziójához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 25 ml vízbe öntjük. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen történő oszlop-kromatografálással és 49 : 1 térfogatarányú metilén-klorid/metanol eleggyel végzett eluálással tisztítjuk és a terméket toluolból átkristályosítjuk. A kapott 4-nitro-3-trifluormetil-N-/2-hidroxi-2-p-nitrofenil-propionil/-N-metil-anilin 133–134 °C-on olvad.

*Szabadalmi igénypontok*

1. Eljárás (I) általános képletű acil-anilidek előállítására

mely képletben

$R^1$ cianocsoportot, karbamoilcsoportot, nitrocsoportot, fluoratomot, klóratomot, brómatomot, jódatomot, hidrogénatomot, legfőljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-csoportot, fenil-tio-csoportot vagy fenil-szulfonil-csoportot jelent;

$R^2$ cianocsoportot, karbamoilcsoportot, nitrocsoportot, fluoratomot, klóratomot, brómatomot, jódatomot, legfőljebb 4 szénatomos alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-, perfluor-alkil-tio-, perfluor-alkil-szulfinil- vagy perfluor-alkil-szulfonil-csoportot jelent;

$R^3$ hidrogénatomot vagy legfőljebb 4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

$R^5$ hidrogénatomot, hidroxilcsoportot, legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-, legfeljebb 15 szénatomos alkanoiloxi- vagy benzoiloxi-csoportot jelent, vagy

$R^3$ és $R^5$ együtt oxikarbonil-csoportot képvisel, amely a molekula —N—CO—C | — szerkezeti egységével együtt oxazolidin-dion-csoportot alkot;

$R^4$ 2–4 szénatomos alkilcsoportot vagy egy $—CX^1X^2X^3$ általános képletű csoportot jelent, amelyben $X^1$, $X^2$ és $X^3$ egymástól függetlenül hidrogénatomot, fluoratomot vagy klóratomot képvisel;

$R^6$ hidrogénatomot vagy halogénatomot jelent, és

az A-val jelölt benzol-gyűrűhöz szubsztituensként adott esetben összesen egy vagy két halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, legfőljebb 4 szénatomos alkil-, alkoxi-, alkanoil-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfinil-, perfluor-alkil-, vagy alkoxikarbonilcsoport vagy fenilcsoport, fenil-tio-csoport, fenil-szulfinil-csoport vagy fenil-szulfonil-csoport kapcsolódhat, vagy

az A-val jelölt benzol-gyűrű egy kapcsolódó buta-1,3-dienilén-csoporttal együtt naftalin-gyűrűt alkothat *azzal jellemezve*, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben $R^3$ hidrogénatomot jelent, $R^5$ hidroxilcsoporttól eltérő csoportot képvisel és $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a tárgyi körben megadott, egy (II) általános képletű amin-vegyületet (ahol $R^1$, $R^2$ és $R^6$ jelentése a fent megadott) egy (III) általános képletű karbonsavval (ahol $R^4$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a fent megadott és $R^5$ hidrogénatomot vagy legfeljebb 6 szénatomos alkoxi-csoportot vagy legfeljebb 15 szénatomos alkanoiloxi-csoportot vagy benzoiloxi-csoportot jelent) vagy annak reakcióképes származékával reagáltatunk; vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben $R^3$ és $R^5$ együtt karbonil-oxi-csoportot képeznek és $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (IV) általános képletű izocianátot (ahol $R^1$, $R^2$ és $R^6$ jelentése a fent megadott) egy (V) általános képletű észterrel reagáltatunk (ahol $R^4$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a fent megadott és R jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport); vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben $R^5$ hidroxilcsoportot jelent és $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a tárgyi körben megadott, a megfelelő, $R^5$ helyén legfeljebb 15 szénatomos alkanoiloxi-csoportot vagy benzoiloxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk; vagy

d) $R^3$ helyén 1–4 szénatomos alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén (ahol $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a tárgyi körben megadott) a megfelelő, $R^3$ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a fent megadott) alkilezzük; vagy

e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben $R^4$ klór-metil-csoportot és $R^5$ hidroxilcsoportot jelent, míg $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (VI) általános képletű epoxidot (ahol $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a fent megadott) hidrogén-kloriddal reagáltatunk; vagy

f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben $R^1$, $R^2$ és/vagy az A-val jelölt benzol-gyűrű valamely szubsztituense alkil-szulfinil-, perfluor-alkil-szulfinil-, fenil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, perfluor-alkil-szulfonil- vagy fenil-szulfonil-csoportot jelent és a többi szubsztituensek jelentése pedig a tárgyi körben megadott, a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, amelyben $R^1$, $R^2$ és/vagy az A-val jelölt benzol-gyűrű valamely

szubsztituense alkil-tio-, perfluor-alkil-tio- vagy fenil-tio-csoportot jelent, oxidáljuk; vagy

g) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben az A-val jelölt benzol-gyűrű valamely szubsztituense alkoxikarbonil-csoport, a többi szubsztituensek jelentése pedig a tárgyi körben megadott, a megfelelő (I) általános képletű vegyületet (amelyben az A-val jelölt benzol-gyűrű valamely szubsztituense formilcsoport és a többi szubsztituensek jelentése a fent megadott) oxidáljuk és a kapott (I) általános képletű vegyületet, amelyben az A-val jelölt benzol-gyűrű valamely szubsztituense karboxilcsoport és a többi szubsztituens jelentése a fent megadott, észterezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti a) és c) eljárás foganatosítási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IA) általános képletű vegyületek előállítására

/mely képletben

$R^1$ jelentése trifluor-metil-csoport és $R^2$ jelentése nitro- vagy cianocsoport; vagy

$R^1$ jelentése klóratom és $R^2$ klóratom, nitro-, ciano-, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport; vagy

$R^1$ jelentése cianocsoport és $R^2$ jelentése klóratom; vagy

$R^1$ jelentése nitrocsoport és $R^2$ jelentése klóratom vagy cianocsoport; vagy

$R^1$ jelentése metil-tio-csoport és $R^2$ jelentése cianocsoport; vagy

$R^1$ jelentése hidrogénatom és $R^2$ jelentése metil-tio-csoport és az

A-val jelölt benzol-gyűrű egy vagy két helyettesítőt hordoz, melyek közül az egyik a para-helyzetben elhelyezkedő nitrocsoport, fluoratom, klóratom, trifluor-metil-, ciano-, metoxikarbonil-, metil-tio-, metil-szulfinil- vagy metil-szulfonil-csoport és a másik a meta-helyzetben elhelyezkedő hidrogén- vagy klóratom *azzal jellemezve*, hogy (IIA) általános képletű amint (mely képletben $R^1$ és $R^2$ jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott) valamely (IIIA) általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes származékával reagáltatunk (mely képletben az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott és Acil jelentése legfeljebb 15 szénatomos alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport), majd a kapott termékben levő O-Acil-csoportot hidroxilcsoporttá hidrolizáljuk.

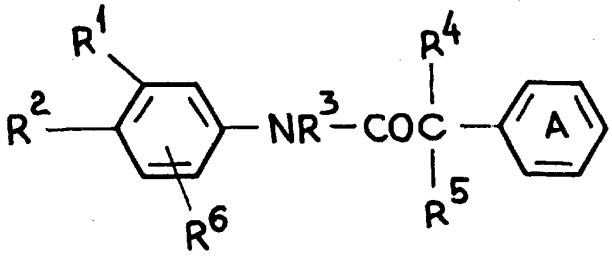
3. Az 1. igénypont szerinti a) és c) eljárás foganatosítási módja az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IA) általános képletű vegyületek előállítására mely képletben $R^1$ és $R^2$ azonos vagy különböző lehet és jelentésük ciano-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport vagy klóratom és az A-val jelölt benzol-gyűrű a para-helyzetben nitro-, fluor-, trifluor-metil-, ciano-, metoxikarbonil-, metil-tio- vagy metil-szulfinil-helyettesítőt hordoz) *azzal jellemezve*, hogy valamely (IIA) általános képletű amint (mely képletben $R^1$ és $R^2$ jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott) valamely (IIIA) általános képletű karbonsavval (mely képletben az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott és Acil jelentése legfeljebb 15 szénatomos alkanoilcsoport vagy benzoilcsoport) vagy reakcióképes származékával reagáltatunk, majd a kapott termékben levő O-Acil-csoportot hidroxilcsoporttá hidrolizáljuk.

4. Eljárás anti-androgén hatású gyógyászati (éspedig humán- vagy állatgyógyászati) készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (ahol $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ és az A-val jelölt benzol-gyűrű jelentése az 1. igénypontban megadott) – adott esetben egy vagy több további biológiailag aktív anyaggal együtt – a szokásos gyógyászati higító-, hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

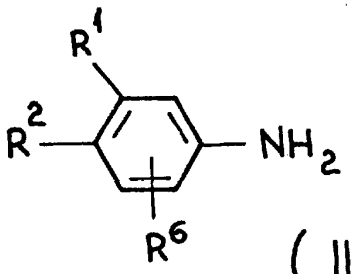
3 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877656/09)
88-1913 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

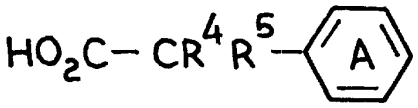
NSZO$_4$: C 07 C 103/58;
C 07 D 263/44



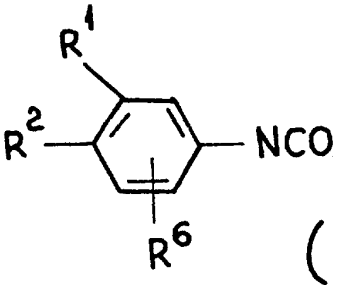
(I)



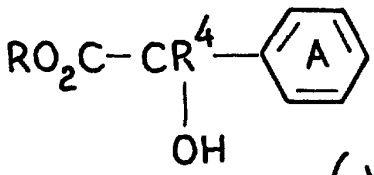
(II)



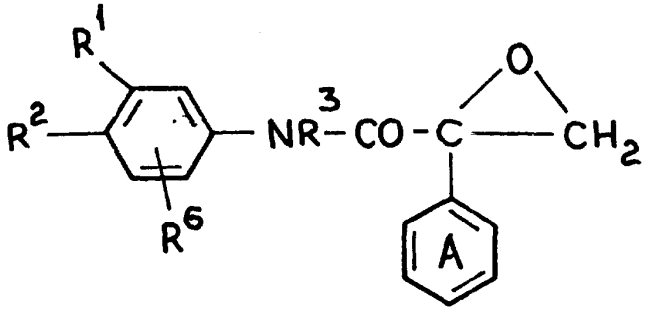
(III)



(IV)



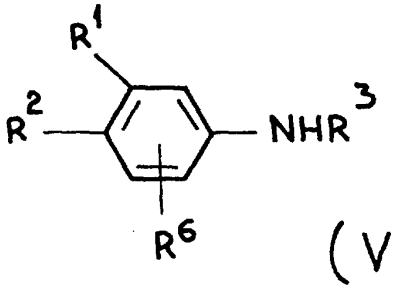
(V)



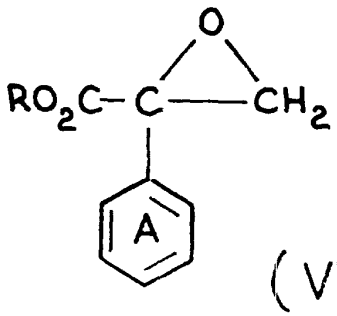
(VI)

12

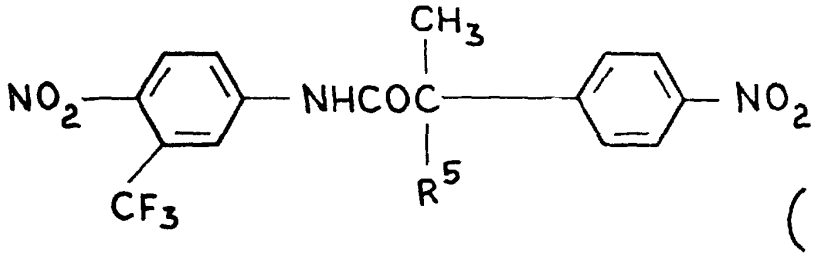
NSZO$_4$: C 07 C 103/58;
C 07 D 263/44



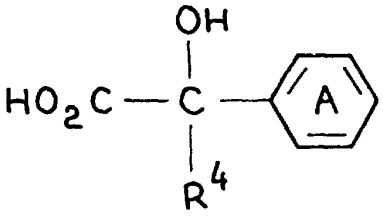
(VII)



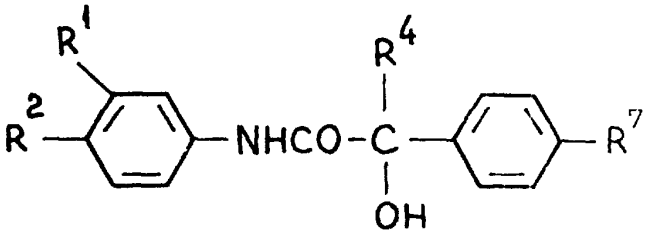
(VIII)



(IX)

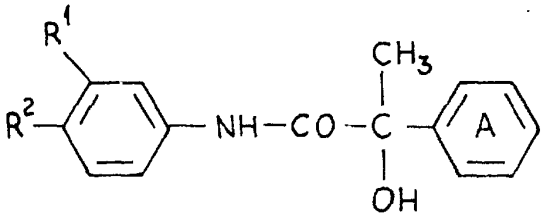


(X)

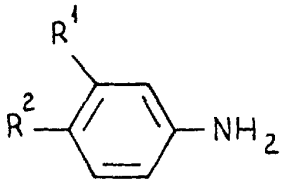


(XI)

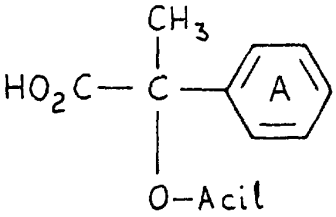
NSZO$_4$: C 07 C 103/58;
C 07 D 263/44



(IA)



(IIA)



(IIIA)