(19) Országkód:
**HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
**201 041 B**

(22) Bejelentés napja: 1988.03.24. (21) 507/88
(33) US
(32) 1987.03.26.
(31) 031,476

(51) Int Cl[5]
C 07 D 311/58
C 07 D 335/06
A 61 K 31/35
A 61 K 31/38

(41) (42) Közzététel napja: 1989.12.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28. SZKV/1990.09.

(72) Feltaláló:
Chandraratna, Roshanta A.S., El Toro, Kalifornia (US)

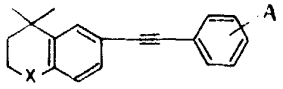
(73) Szabadalmas:
Allergan Inc., Irvine, Kalifornia (US)

## (54) ELJÁRÁS FENILCSOPORTTAL ÉS HETEROBICIKLUSOS CSOPORTTAL DISZUBSZTITUÁLT ACETILÉNSZÁRMAZÉKOK, ÉS HATÓANYAGKÉNT E VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben
X jelentése kénatom vagy oxigénatom, és
A jelentése karboxilcsoport vagy (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport — előállítására vonatkozik.

A fenti vegyületek retinoid aktivitással rendelkeznek, fenti hatásuk következtében gyógyászati készítmények hatóanyagaként különféle dermatózisok, ízületi gyulladások és különféle immunológiai rendellenességek, száraz szem szindróma, napozás után bőrpír kezelésére, a sebgyógyulás elősegítésére használhatók.




(I)

*A leírás terjedelme: 8 oldal, 3 ábra*

HU 201 041 B

A találmány tárgya eljárás új, retinoid-szerű aktivitással rendelkező vegyületek, és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Közelebbről, a találmány szerinti eljárás szubsztituált etinil-fenil-csoportból és tiokromanil- vagy kromanilcsoportból álló vegyületek előállítására vonatkozik. Feltételezhetően a fenti vegyületek oxidációs termékei, különösen a tiokromanilszármazékok oxidjai is hasonló aktivitással rendelkeznek, mint az alapvegyületek.

A porc-degeneráció gátlására alkalmas 4-[2-(4,4-dimetil-6-X)-2-metil-vinil]-benzoesav-származékok — a képletben

X jelentése tetrahidrokinolin-, kromanil- vagy tiokromanilcsoport — a 0133795. számú európai szabadalmi leírásból ismertek, amely 1985. k01. 09-én került nyilvánosságra.

M. I. Dawson és munkatársai [J. Med. Chem. 27, 1516 (1984)] is ismertettek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületekkel rokon szerkezetű vegyületeket, azzal az eltéréssel, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek acetiléncsoportot tartalmaznak a Dawson által ismertetett vegyületekben lévő, metilcsoporttal szubsztituált transz-konfigurációjú etiléncsoport helyett.

A 176034A. számú, 1986. 04. 02-én nyílvánosságra hozott európai szabadalmi leírásból ismertek ezenkívül az etinil-benzoesav-csoportot tartalmazó tetrahidronaftalinszármazékok.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben

X jelentése kénatom vagy oxigénatom, és

A jelentése karboxilcsoport vagy (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport — előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek dermatózisok — például acne, Darier-kód, psoriasis, icthyosis, ekcéma, atopiás dermatitis, bőrrák — kezelésére alkalmazhatók. A fenti vegyületek ezenkívül alkalmasak ízületi gyulladásos betegségek és egyéb immunológiai rendellenességek — például lupus erythmatosus — kezelésére, sebgyógyulás elősegítésére, száraz szem szindróma kezelésére, és a bőr napozás okozta károsodásának kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal összekeverve.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk triaril-foszfo-fémkomplexek, előnyösen $Pd(PQ_3)_4$ — a képletben

Q jelentése fenilcsoport — jelenlétében — a fenti képletekben

X' jelentése halogénatom, előnyösen jódatom, és

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett karboxilcsoport —;

majd kívánt esetben a kapott (I) általános képletű védett sav védőcsoportját eltávolítjuk.

Előnyösek azok a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek, amelyekben az A szubsztituens a fenilgyűrűn lévő etinilcsoporthoz viszonyítva parahelyzetű.



A legelőnyösebb vegyületek az alábbiak:

4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoesav;

etil-4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoát;

etil-4-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoát és

4-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoesav.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket szisztémásan vagy helyileg alkalmazhatjuk, a kezelendő betegségtől, a helyi kezelés szükségességétől, az alkalmazandó hatóanyag mennyiségétől és hasonló megfontálásoktól függően.

Dermatózisok kezelésére a hatóanyagot előnyösen helyileg alkalmazzuk, noha bizonyos esetekben — például súlyos cisztás acne kezelésére — orális alkalmazás is szóbajöhet. Bármely helyileg alkalmazható szokásos gyógyászati készítmény — például oldat, szuszpenzió, gél, balzsam, vagy kenőcs — megfelel a fenti célra. A fenti készítményeket szokásos módon állíthatjuk elő, például a Remington's Pharmaceutical Science (17. kiadás, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, USA) irodalmi helyen ismertetett módon. Helyi alkalmazás esetén a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket por vagy spray, különösen aeroszol formában is alkalmazhatjuk.

Ha a hatóanyagot szisztémásan kell adagolni, a készítmény formája például por, pirula, tabletta vagy egyéb hasonló készítmény, vagy szirup vagy elixír lehet, orális alkalmazás esetén. Intravénás vagy intraperitoneális adagolás céljára a hatóanyagból oldatot vagy injektálással adagolható szuszpenziót készíthetünk. Bizonyos esetekben célszerűen kúp formájában adagoljuk a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket, vagy nyújtott hatást biztosító, bőr alá ültetett készítmény vagy intramuszkuláris injekció formájában.

A helyileg alkalmazható készítményekhez másodlagos célokra — például bőrszárazság kezelésére, fényvédő hatás biztosítására —; vagy más gyógyászati célokra — például dermatózisok kezelésére, fertőzések megelőzésére, irritáció csökkentésére, gyulladásgátlóként, vagy hasonló — más hatóanyagokat is adjatunk.

A dermatózisok vagy egyéb olyan betegségek kezelésére, amelyek retinsav-szerű vegyületekkel gyógyíthatók, a találmány szerinti eljárással előállított egy vagy több vegyületet gyógyászatilag hatásos mennyiségben adagolunk. A terápiás koncentráció alatt azt a koncentrációt értjük, amely az adott betegség tüneteinek csökkentéséhez, vagy továbbterjedésének megakadályozásához szükséges. Bizonyos esetekben a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagot profilaktikusan is alkalmazhatjuk, bizonyos tünetek fellépésének megakadályozására. Az adott terápiás koncentráció az adott betegségtől, és bizonyos esetekben a tünetek súlyosságától, valamint a kezelendő alanynak a kezeléssel szembeni fogékonyságától függően változik. Ennek megfelelően az adott terápiás koncentrációt előnyösen minden esetben egyedileg, rutinkísérletekkel határozzuk meg. Dermatózisok, például acne kezelésére általában 0,001–5 tömeg%, előnyö-

sen 0,01–1 tömeg% hatóanyagot tartalmazó készítmény megfelelő, gyógyászatilag hatásos koncentrációt biztosít.

Szisztémás adagolás esetén legtöbb esetben gyógyászati hatás érhető el 0,01–100 mg/kg testtömeg/nap, előnyösen 0,1–10 mg/kg testtömeg/nap dózissal.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek retinsav-szerű aktivitását ismert módon, a retinsav aktivitásának meghatározására szolgáló eljárással határozzuk meg, ami a retinsav ornitin-dekarboxilázra kifejtett hatásán alapul. A retinsav és a sejt-proliferáció közötti összefüggést eredetileg Verma és Boutwell [Cancer Research *37*, 2196–2202 (1977)] mutatta ki. A fenti irodalmi helyen közölték, hogy a poliamin-bioszintézist megelőzően növekedik az ornitin-dekarboxiláz (ODC) aktivitás. Más munkákból ismert, hogy a fokozott poliamin-szintézis kapcsolatban van a sejt-proliferációval. Így, ha az ODC-aktivitást gátolni tudjuk, a sejtek túlzott proliferációja is szabályozható. Noha az ODC-aktivitás növekedésének nem minden oka ismert, azt tudjuk, hogy a 12-O-tetradekanoil-forbol-13-acetát (TPA) ODC-aktivitást indukál. A retinsav gátolja a TPA-nak ODC-aktivitást indukáló hatását. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek szintén gátolják az ODC-aktivitás TPA általi indukálását, amint azt a Cancer Res. (1662–1670, 1975) irodalmi helyen ismertetett eljárásnak lényegében megfelelő eljárással kimutattuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket különféle szintetikus reakcióutakat alkalmazva állíthatjuk elő. A találmány szerinti eljárás illusztrálására az alábbiakban ismertetünk számos olyan lépést, amelyekkel az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók. Szakember számára nyilvánvaló, hogy az alábbiakban ismertetett speciális megvalósítási módok általánosításával bármely (I) általános képletű vegyület előállítható.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése –S–, az 1. reakcióvázlat képleteiben

Q jelentése fenilcsoport,

A jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, és

X' jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen bróm- vagy jódatom.

Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárásban az alábbi általános reakciófeltételek alkalmazhatók.

Az (1) képletű tiofenolt először közelítőleg ekvimoláris mennyiségű erős bázissal — például alkálifém-hidroxiddal, előnyösen nátrium-hidroxiddal — kezeljük, acetonban, visszafolyató hűtő alatt forralva. A visszafolyató hűtő alatti forralást 1–4 órán keresztül, előnyösen 2,5 órán át folytatjuk, majd az oldatot ekvimoláris mennyiségű (2) képletű 1-bróm-3-metil-2-butén (Aldrich) acetonos oldatával kezeljük. Az oldatot visszafolyató hűtő alatt kb. 2 napon keresztül tovább forraljuk, majd szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. A kapott (3) képletű vegyületet ismert módon izoláljuk.

A gyűrűzárást úgy végezzük, hogy a fenti módon előállított (3) képletű szulfidot foszfor-pentoxiddal kezeljük, foszforsav jelenlétében, inert atmoszférában, a reakció termékeként (4) képletű tiokrománt kapunk. A szulfidot először inert oldószerben — például benzolban, toluolban vagy egyéb hasonló oldószerben — oldjuk, majd kis feleslegben foszfor-pentoxiddal és koncentrált foszforsavval kezeljük. Az oldatot keverés közben inert gázatmoszférában — például argonban vagy nitrogénben — legfeljebb 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A terméket ezután ismert módon kinyerjük és tisztítjuk.

Az (5) képletű ketont úgy állítjuk elő, hogy a fenti módon előállított (4) képletű tiokrománt acetil-kloriddal kezeljük, alumínium-klorid jelenlétében. Az alumínium-klorid poláros oldószerrel készült szuszpenzióját inert atmoszférában, alacsony hőmérsékleten — azaz –10 és 10 °C közötti hőmérsékleten — állítjuk elő. Az inert atmoszféra argon- vagy nitrogénatmoszféra lehet. A reakciót célszerűen oldószerben, például metilén-kloridban játszatjuk le. Az alumínium-klorid szuszpenziójához adjuk a tiokrománt és az acetil-kloridot, csepegtetőtölcsér vagy egyéb hasonló eszköz segítségével. Az acetil-kloridot kb. 5 mól%, az alumínium-kloridot kb. 10 mól% feleslegben alkalmazzuk, a tiokrománhoz viszonyítva. A reakciót keverés közben játszatjuk le, 0,5–4 óra alatt, 10 és 50 °C közötti hőmérsékleten. A reakciót előnyösen szobahőmérsékleten kb. 2 óra alatt játszatjuk le. A reakciót ezután víz és/vagy jég hozzáadásával leállítjuk, és a terméket extraháljuk, majd desztillálással vagy egyéb alkalmas módon továbbtisztítjuk.

A (6) képletű vegyület acetilén-funkcióját lítium-diizopropil-amid vagy más hasonló bázis segítségével alakítjuk ki, alacsony hőmérsékleten, inert atmoszférában. A reakciót éter-típusú oldószerben — például dialkil-éterben vagy ciklusos éterben, például tetrahidrofuránban, piránban vagy egyéb hasonló oldószerben — játszatjuk le.

Közelebbről, a lítium-diizopropil-amidot in situ állítjuk elő, oly módon, hogy diizopropil-amint vízmentes oldószerrel — például tetrahidrofuránnal — elegyítünk, majd az elegyet inert atmoszférában –70 és –50 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez alacsony hőmérsékleten egy alkil-lítium vegyület — például n-butil-lítium — ekvimoláris mennyiségét adjuk, megfelelő oldószerben, majd a reakcióelegyet megfelelő ideig keverjük, hogy a lítium-diizopropil-amid (LDA) képződése lejátszódjon. Az (5) képletű ketont — legalább 10 mól% feleslegben — oldjuk a reakcióelegyben, az oldatot az LDA-elegy hőmérsékletére hűtjük, majd az elegyet a fenti oldathoz adjuk. Rövid keverés után a kapott oldatot dialkil-klór-foszfáttal, előnyösen kb. 20 mól% feleslegben lévő dietil-klór-foszfáttal kezeljük. A reakcióelegy hőmérsékletét fokozatosan szobahőmérsékletre emeljük. A kapott oldatot ezután egy másik, külön előállított lítium-diizopropil-amid-oldathoz adjuk, amelyet in situ állítunk elő, vízmentes oldószert használva, inert atmoszférában, előnyösen argonatmoszférában, alacsony hőmérsékleten, például –78 °C-on. A reakcióelegyet ezután ismét szobahőmérsékletre melegítjük, majd hosszabb időn át — előnyösen 10–20 órán keresztül, legelőnyösebben 15 órán keresztül — keverjük. Az oldatot ezután megsavanyítjuk, és a terméket szokásos módon kinyerjük.

A (7) képletű vegyületet víz és oxigén kizárása mellett állítjuk elő. Oldószerként vízmentes, étertípusú oldószert, például dialkil-étert vagy ciklusos étert, így furánt vagy piránt, különösen tetrahidrofuránt használhatunk. Első lépésben a (6) képletű vegyület oldatát állítjuk elő, inert atmoszférában, például argon- vagy nitrogénatmoszférában, majd egy erős bázist — például n-butil-lítiumot — adunk hozzá, kb. 10 mól% feleslegben. A reakciót alacsony hőmérsékleten, –10 és +10 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. 0 °C-on kezdjük el lejátszatni. A reakcióelegyet rövid ideig, 30 percen — 2 órán keresztül keverjük, majd kb. 10 mól% feleslegben lévő, a reakció oldószerében oldott cink-klorid olvadékkal kezeljük. A kapott elegyet a kiindulási hőmérséklet közelébe eső hőmérsékleten további 1–3 órán keresztül keverjük, majd a hőmérsékletet kb. 10–40 perc alatt szobahőmérsékletre emeljük.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására a (7) képletű cink-klorid-sót egy (8) általános képletű, halogénatommal szubsztituált fenilcsoport-alapú fragmenssel kapcsoljuk, az utóbbi képletben

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett karboxilcsoport.

Ezek a kiindulási vegyületek — vagyis védett savak — kereskedelmi forgalomban kaphatók, vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Ha a kiindulási vegyület egy sav, a savat a megfelelő alkohol oldatában tionil-klorid jelenlétében visszafolyató hűtő alatt forralva észterezhetjük. Az elegyet 2–5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forralva kialakul a kívánt észter. Az észtert ismert módon elválasztjuk a reakcióelegyből és tisztítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek kapcsolási reakcióval való előállítására a (8) általános képletű vegyületet vízmentes oldószerben oldjuk. A (8) általános képletű vegyületet a (7) képletű vegyülettel körülbelül ekvimoláris mennyiségben használjuk. A kapott oldatot a reaktánsokhoz viszonyítva kb. 5–10 mól% feleslegben tetrakisz-trifenil-foszfin-palládiumot tartalmazó, a reakció oldószerével készült szuszpenzióhoz adjuk. kb. –10 és +10 °C közötti hőmérsékleten. A kapott elegyet rövid ideig — kb. 15 percen keresztül — keverjük. Az így elkészített elegyhez ezután hozzáadjuk a (7) képletű vegyület előzetesen elkészített oldatát, a beadagolást szobahőmérsékleten végezzük. A kapott oldatot hosszabb ideig — kb. 15–25 órán keresztül — szobahőmérsékleten keverjük. A reakciót ezután sav hozzáadásával leállítjuk, és a terméket ismert módon elválasztva és tisztítva (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében

X jelentése oxigénatom,

a 2. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő. A reakcióvázlat képleteiben

Q jelentése fenilcsoport,

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett karboxilcsoport, és

X' jelentése bróm-, klór- vagy jódatom, előnyösen bróm- vagy jódatom.

A fenti vegyületeket az alábbi módon állítjuk elő.

A (11) képletű foszfátot a megfelelő difenil-klór-foszfátból, és 3-metil-3-buten-1-olból állítjuk elő, az utóbbi vegyületet az Aldrich cég hozza forgalomba, vagy ismert módon előállítható.

A (11) képletű vegyületet előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a (10) képletű alkoholt kb. 10% feleslegben lévő piridinnel inert oldószerben oldjuk, inert atmoszférában kb. –10 — +10 °C-ra hűtjük, majd az így kapott oldatot inert atmoszférában, cseppenként hozzáadjuk a difenil-klór-foszfát kb. azonos mennyiségű, azonos oldószerrel készült, hűtött oldatához. A difenil-klór-foszfátot az alkoholhoz viszonyítva kb. 2–5 mól% feleslegben használjuk. Az inert atmoszféra például argon-, nitrogén- vagy egyéb inert gázatmoszféra lehet. Az elegyet 1–5 órán, előnyösen kb. 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd a reakcióterméket ismert módon kinyerjük a reakcióelegyből.

A fentiek szerint előállított (11) képletű difenil-foszfát-észtert ezután fenollal reagáltatva (12) képletű vegyületet kapunk.

Pé-ldául a fenolt argonatmoszférában egy ón(IV)-kloridot tartalmazó lombikba mérjük, amelyet előzőleg –10 és + 10 °C közötti hőmérsékletre hűtöttünk. Az elegyet kb. 15 percen — 1 órán keresztül alacsony hőmérsékleten erőteljesen keverjük, majd alacsony hőmérsékleten hozzáadjuk a foszfátot. A fenti műveleteket mind inert atmoszférában, például argon- vagy nitrogénatmoszférában végezzük. A foszforvegyület beadagolása után az elegyet szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten legfeljebb 24 órán keresztül keverjük. A reakciót ezután híg vizes alkálifém-bázis-oldattal vagy egyéb hasonló módon leállítjuk. A terméket extrahálással és más szokásos eljárással kinyerjük.

A kapott (12) képletű vegyületet ezután acetilezzük, acetilén-vegyületté, majd alkinil-cink-kloridsóvá alakítjuk, és a megfelelő heterociklusos vegyülettel kapcsoljuk, az 1. reakcióvázlattal kapcsolatban már ismertetett módon.

Az (I) általános képletű savak egyszerűen előállíthatók a megfelelő észterekből. Alkálifém-bázissal végzett elszappanosítással savat kapunk. Az (I) általános képletű vegyület észterét például poláros oldószerben — például egy alkanolban — oldjuk, előnyösen inert atmoszférában, szobahőmérsékleten, hozzáadunk kb. 3 mól feleslegben egy bázist — például kálium-hidroxidot —, és az oldatot hosszabb időn — 15–20 órán — keresztül keverjük, majd lehűtjük, megsavanyítjuk, és a hidrolizátumot ismert módon kinyerjük a reakcióelegyből.

A találmányt közelebbről az alábbi példák segítségével kívánjuk ismertetni.

*1. példa*

Fenil-3-metil-but-2-enil-szulfid előállítása

14,91 g (135,324 mmól) tiofenol és 5,5 g (137,5 mmól) nátrium-hidroxid elegyét 100 ml acetonban 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd 20 g (134,19 mmól) 1-bróm-3-metil-2-butén 20 ml acetonnal készült oldatát csepegtetjük hozzá. A kapott oldatot 40 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékleten 24 órán keresztül keverjük. Az oldószert ezután vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben felvesszük, és háromszor 50 ml éterrel extraháljuk. Az éteres

extraktumokat egyesítjük és háromszor 30 ml 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot golyóshűtő feltétet alkalmazva desztillálással tisztítjuk (80 °C, 100 Pa).

Cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,57 (3H, s), 1,69 (3H, s), 3,52 (2H, d, J = 7,7Hz), 5,29 (1H, t, J = 7,7Hz), 7,14 (1H, t, J = 7,0Hz), 7,24 (2H, t, J = 7,0Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,0Hz).

*2. példa*

4,4-Dimetil-tiokromán előállítása

15,48 g (86,824 mmól) fenil-3-metil-but-2-enil-szulfid (1. példa szerint előállítva) 160 ml benzollal készült oldatához egymást követően 12,6 g (88,767 mmól) foszfor-pentoxidot és 11 ml 85%-os foszforsavat adunk. A kapott oldatot erőteljes keverés közben, argonatmoszférában 20 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A felső szerves fázist dekantáljuk és a szirupszerű maradékot háromszor 50 ml éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot golyóshűtőt alkalmazva, desztillálással tisztítjuk (80 °C, 67 Pa).

Cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,30 (6H, s), 1,90–1,95 (2H, m), 2,95–3,00 (2H, m), 6,96–7,00 (2H, m), 7,04–7,07 (1H, m), 7,30–7,33 (1H, m).

*3. példa*

4,4-Dimetil-6-acetil-tiokromán előállítása

14,3 g (80,21 mmól) 4,4-dimetil-tiokromán (2. példa szerint előállítva) és 6,76 g (86,12 mmól) acetil-klorid 65 ml benzollal készült oldatát jeges fürdőn lehűtjük, és cseppenként hozzáadunk 26,712 g (102,54 mmól) ón(IV)-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük, majd 65 ml vízzel és 33 ml tömény hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, és 0,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist ötször 50 ml benzollal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és 5%-os nátrium-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 5% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük, majd golyóshűtő alkalmazásával desztilláljuk az anyagot (150 °C, 93 Pa).

Cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,35 (6H, s), 1,92–1,98 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,02–2,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,6Hz, 2Hz), 7,99 (1H, d, J = 2Hz).

*4. példa*

4,4-Dimetil-6-etinil-tiokromán előállítása

1,441 g (14,2405 mmól) diizopropil-amin 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában, –78 °C-on cseppenként hozzáadunk 9 ml 1,6 mól/l koncentrációjú (14,4 mmól) hexános n-butil-lítium-oldatot. A kapott oldatot –78 °C-on 1 órán keresztül keverjük, majd 2,507 g (14,53 mmól) dietil-klór-foszfáttal kezeljük, az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, és 3,75 órán keresztül keverjük. A kapott oldatot ezután fecskendővel lítium-diizopropil-amid 60 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához adjuk, –78 °C-on, az utóbbi oldatot 2,882 g (28,481 mmól) diizopropil-aminból és 18 ml 1,6 mól/l koncentrációjú (28,8 mmól) hexános n-butil-lítiumból állítjuk elő, a fent leírt módon.

A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az oldatot szobahőmérsékleten 15 órán keresztül keverjük, majd a reakciót víz hozzáadásával leállítjuk, és az oldat pH-ját 3 n hidrogén-klorid-oldattal 1-re állítjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük, majd 65 ml vízzel és 33 ml tömény hidrogén-klorid-oldattal kezeljük, és visszafolyató hűtő alatt 0,5 órán keresztül forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre h-tjük, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist ötször 50 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 5K%-os nátrium-karbonát-oldattal, vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélen, az eluálást 5% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük. Az anyagot ezután golyóshűtő alkalmazásával desztilláljuk (150 °C, 93 Pa).

Cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,35 (6H, s), 1,92–1,98 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,02–3,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,6Hz, 2Hz), 7,99 (1H, d, J = 2Hz).

*5. példa*

Etil-4-jód-benzoát előállítása

10 g (40,32 mmól) 4-jód-benzoesav 100 ml abszolút etanollal készült szuszpenziójához 2 ml tionil-kloridot adunk, és a reakcióelegyet ezután 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 100 ml dietil-éterben oldjuk. Az éteres oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk.

Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot golyós hűtő feltéttel desztilláljuk (100 °C, 73 Pa).

Cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,42 (3H, t, J = 7Hz), 4,4 (2H, q, J = 7Hz), 7,8 (4H).

*6. példa*

Etil-4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-ben

zoát előállítása

Az előállítási eljárásban használt reakcióedényeket vákuumban, lánggal szárítjuk, és az összes műveletet oxigén-mentes, argon- vagy nitrogénatmoszférában hajtjuk végre.

533,9 mg (2,6389 mmól) 4,4-dimetil-6-etinil-tiokromán 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C-on, cseppenként 1,7 ml 1,6 mól/l koncentrációjú (2,72 mmól) hexános n-butil-lítium-oldatot adunk. Az elegyet 0 °C-on 10 percen, és szobahőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük, majd ismét 0 °C-ra hűtjük, és 410 mg (3,005 mmól) olvadt cink-klorid 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatával kezeljük, fecskendőt használva. Az oldatot ezután 0 °C-on 45 percen, majd szobahőmérsékleten 20 percen keresztül keverjük.

520 mg (0,45 mmól) tetrakisz-trifenil-foszfin-palládium 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához fecskendő segítségével hozzáadjuk 724,4 mg (2,6243 mmól) etil-6-jód-benzoát (5. példa szerint előállítva) 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, és az elegyet szobahőmérsékleten 20 percen keresztül keverjük, majd fecskendő segítségével hozzáadjuk a fentiek szerint előállított alkinil-cink-oldatot. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd jég és 30 ml 3 n HCl-oldat hozzáadásával hígítjuk. A terméket háromszor 75 ml éterrel extrahálva nyerjük ki. Az éteres fázisokat egyesítjük, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, végül vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással, 5% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva, majd nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással (Whatman Partisil M–9 10/50; 4% etil-acetátot tartalmazó hexán) tisztítjuk.

Cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,36 (6H), 1,42 (3H, t, J = 7Hz), 1,93–1,99 (2H, m), 3,03–3,08 (2H, m), 4,40 (2H, q, J = 7Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,4Hz, 2,1Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,8Hz), 8,04 (2H, d, J = 7,8Hz).

A fentiek szerint eljárva, a 4. példa szerint előállított megfelelő etinil-tiokrománokból és az 5. példa szerint előállított megfelelő halogén-szubsztituált fenil-észterekből állítjuk elő az alábbi vegyületeket is:

etil-3-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoát,

etil-2-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoát.

*7. példa*

Difenil-3-metil-3-buten-1-il-foszfát előállítása

12,2 g (141,65 mmól) 3-metil-3-buten-1-ol (Aldrich) és 11,9 g (150,44 mmól) piridin 100 ml tetrahidrofuránnal készült, jéggel hűtött oldatához argonatmoszférában, cseppenként 38,5 g (143,21 mmól) difenil-klór-foszfát 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk. Az elegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban koncentráljuk, a maradékot 400 ml 1:1 térfogatarányú éter–hexán elegyben oldjuk, és kétszer 200 ml vízzel, 75 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk.

Cím szerinti vegyületet kapunk, halványsárga olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,69 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 7Hz), 4,32 (2H, q, J = 7Hz), 4,72 (1H, s), 4,80 (1H, s), 7,10–7,35 (10H, m).

*8. példa*

4,4-Dimetil-kromán előállítása

34,95 g (0,134 mól) ón(IV)-kloridot tartalmazó száraz, jéggel hűtött lombikba argonatmoszférában, gyorsan 63,0 g (0,669 mól) fenolt adunk. Az elegyet 0 °C-on 0,5 órán keresztül keverjük, és 43,0 g (0,135 mól) difenil-3-metil-buten-1-il-foszfáttal kezeljük, majd 5 ml széndiszulfiddal öblítjük. Az elegyet szobahőmérsékleten 21 órán keresztül keverjük, majd a reakcióelegyet 700 g jég és 1 liter 1,5 n nátrium-hidroxid-oldat elegyébe öntve a reakciót leállítjuk. Az elegyet egyszer 600 ml és kétszer 300 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat 2 n nátrium-hidroxid-oldattal, és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 2% étert tartalmazó hexánnal végezzük.

Cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen olaj formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,34 (6H, s), 1,80–1,85 (2H, m), 4,15–4,20 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 8,1Hz, 1,5Hz), 6,87 (1H, td, J = 8,1Hz, 1,5Hz), 7,07 (1H, td, J = 8,1Hz, 1,5Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,1Hz, 1,5Hz).

*9. példa*

4,4-Dimetil-6-acetil-kromán előállítása

7,94 g (48,9425 mmól) 4,4-dimetil-kromán 70 ml nitro-metánnal készült, kevert oldatához argonatmoszférában 4,0 g (50,96 mmól) acetil-kloridot, majd 6,8 g (51 mmól) alumínium-kloridot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 5,5 órán keresztül keverjük, majd jeges fürdőn lehűtjük, és lassan hozzáadunk 70 ml 6 n hidrogén-klorid-oldatot. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 10 percen keresztül keverjük, majd 100 ml éterrel kezeljük, és a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 10% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük. A terméket ezután golyóshűtőt alkalmazva desztilláljuk (95–100 °C 20 Pa).

A cím szerinti vegyületet színtelen olaj formájában kapjuk.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,40 (6H, s), 1,95–2,00 (2H, m), 2,58 (3H, s), 4,25–4,30 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,0Hz) 7,62 (1H, dd, J = 8,0Hz, 1,5Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,5Hz).

*10. példa*

4,4-Dimetil-6-etinil-kromán előállítása

2,47 g (24,41 mmól) diizopropil-amin 40 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához argonatmoszférában, –78 °C-on cseppenként 15,2 ml 1,6 mól/l koncentrációjú (24,32 mmól) hexános n-butil-lítium-oldatot adunk. Az elegyet –78 °C-on 1 órán keresztül keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 4,98 g (24,38 mmól) 4,4-dimetil-6-acetil-kromán 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az elegyet –78 °C-on 1 órán keresztül keverjük, majd 4,2 g (24,36 mmól) dietil-klór-foszfáttal kezeljük. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2,75 órán keresztül keverjük. A kapott oldatot ezután fecskendő segítségével 4,95 g (48,92 mmól) diizopropil-aminból és 30,5 ml 1,6 mól/l koncentrációjú (48,8 mmól) hexános n-butil-lítiumból a 4. példában leírtak szerint előállított lítium-diizopropil-amid 80 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához adjuk, –78 °C-on. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten 18 órán keresztül keverjük, majd a reakciót 50 ml víz és 25 ml 3 n hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet kétszer 100 ml és háromszor 50 ml pentánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 3 n hidrogén-klorid-oldattal, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen gyors-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 10% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük, majd a terméket golyóshűtő alkalmazásával desztilláljuk (70 °C, 47 Pa).

Cím szerinti vegyületet kapunk, színtelen, kristályos anyag formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,33 (6H, s), 1,81–1,86 (2H, m), 3,00 (1H, s), 4,19–4,24 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5Hz, 2,3Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,3Hz).

*11. példa*

Etil-4-[(4,4-Dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoát előállítása

Az eljárás során használt reakcióedényeket vákuumban, lánggal szárítjuk, és az összes műveletet oxigén-mentes, argon- vagy nitrogénatmoszférában hajtjuk végre.

509,4 mg (2,74 mmól) 4,4-dimetil-6-etinil-kromán 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához 0 °C-on cseppenként 1,72 ml 1,6 mól/l koncentrációjú (2,75 mmól) hexános n-butil-lítium-oldatot adunk. Az elegyet 0 °C-on 30 percen keresztül, majd szobahőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük, ezután az oldatot ismét 0 °C-ra hűtjük, és fecskendő segítségével hozzáadunk 380 mg (2,79 mmól) izzított cink-kloridot 5 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldva. A kapott oldatot 0 °C-on 1 órán keresztül, majd szobahőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük.

628,6 mg (2,74 mmól) etil-6-bróm-benzoát 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát fecskendő segítségével 380 mg (0,33 mmól) tetrakisztrifenil-foszfin-palládium 5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához adjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten 15 percen keresztül keverjük, fecskendő segítségével hozzáadjuk a fentiek szerint előállított alkinil-cink-oldatot. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük, majd a reakciót jég és 30 ml 3 n hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával leállítjuk. Az elegyet háromszor 75 ml éterrel extraháljuk, az éteres fázisokat egyesítjük, és egymás után telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 10% etil-acetátot tartalmazó hexánnal végezzük.

Cím szerinti vegyületet kapunk, fehér, szilárd anyag formájában.

PMR-spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,36 (6H), 1,42 (3H, t, J = 7,3Hz), 1,82–1,86 (2H, m), 4,21–4,25 (2H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,3Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,1Hz, 2,2Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,2Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,7Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,7Hz).

A fentiek szerint eljárva, a 10. példa szerint előállított megfelelő etinil-kromán-származékokból és az 5. példa szerint előállított megfelelő halogén-szubsztituált fenil-észterekből állíthatjuk elő az alább felsorolt vegyületeket:

etil-3-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoát,

etil-2-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoát.

*12. példa*

4-[(4,4-Dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoesav és 4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoesav előállítása

Az eljárás során használt abszolút etanolt vákuumban, nitrogéngáz egyidejű átbuborékoltatásával gázmentesítjük.

101,1 mg (0,30 mmól) etil-4-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoátot — amelyet a 11. példa szerint állítunk elő — 2 ml etanolban argonatmoszférában 0,7 ml 1,81 mól/l koncentrációjú vizes-etanolos kálium-hidroxid-oldattal kezelünk. Az elegyet szobahőmérsékleten 60 órán keresztül keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 25 ml vízben oldjuk, és 25 ml éterrel extraháljuk. A vizes fázist jégecettel megsavanyítjuk, és négyszer 50 ml éterrel extraháljuk. Az éteres extraktumokat egyesítjük és vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva cím szerinti vegyületet kapunk.

PMR-spektrum [$(CD_3)_2CO$] δ: 1,39 (6H), 1,86–1,90 (2H, m), 4,23–4,27 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,4Hz, 1,9Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,9Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,3Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,3Hz).

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő etil-4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoátból (6. példa szerint előállítva) a 4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoesavat, fehér, szilárd anyag formájában.

PMR-spektrum [$(CD_3)_2CO$] δ: 1,34 (6H), 1,93–1,98 (2H, m), 3,06–3,10 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,5Hz, 1,7Hz), 7,62

(1H, d, J = 1,7Hz), 7,63 (2H, d, J = 9,0Hz), 8,03 (2H, d, J = 9,0Hz).

A fentiek szerint eljárva a találmány szerinti eljárással előállított többi észtert is a megfelelő savvá alakítjuk.

*13. példa*

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket előnyösen helyileg alkalmazhatjuk, például az alábbi gyógyászati készítmények formájában.

*Oldat*

| | tömeg% |
|---|---|
| retinoid hatóanyag | 0,1 |
| BHT | 0,1 |
| alkohol USP | 58,0 |
| polietilén-glikol 400 NF | 41,8 |

*Gél*

| | |
|---|---|
| retinoid hatóanyag | 0,1 |
| BHT | 0,1 |
| alkohol USP | 97,8 |
| hidroxi-propil-cellulóz | 2,0 |

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű acetilénszármazékok — a képletben

X jelentése kénatom vagy oxigénatom, és

A jelentése karboxilcsoport vagy (1–4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-csoport — előállítására, *azzal jellemezve,* hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott — egy (III) általános képletű vegyülettel — a képletben X' jelentése halogénatom, előnyösen jódatom, és

A jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoporttal védett karboxilcsoport — reagáltatunk, triaril-foszfofémkomplexek, előnyösen $Pd(PQ_3)_4$ — a képletben Q jelentése fenilcsoport — jelenlétében, és kívánt esetben a kapott vegyületből a karboxil-védőcsoportot lehasítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében A jelentése (1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoport, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

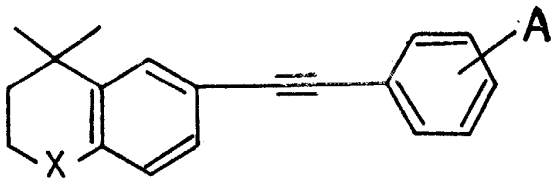
3. A 2. igénypont szerinti eljárás etil-4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoát előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás etil-4-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoát előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

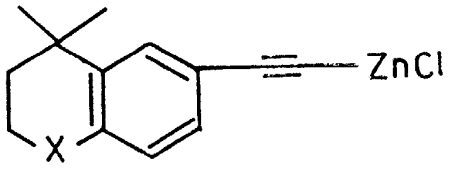
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű acetilénszármazékok előállítására, amelyek képletében X jelentése kénatom vagy oxigénatom, és A jelentése karboxilcsoport, *azzal jellemezve,* hogy az A helyén (1–4 szénatomos)alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből a védőcsoportot hidrolízissel lehasítjuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás 4-[(4,4-dimetil-tiokroman-6-il)-etinil]-benzoesav vagy 4-[(4,4-dimetil-kroman-6-il)-etinil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelő kiindulási vegyületeket használjuk.

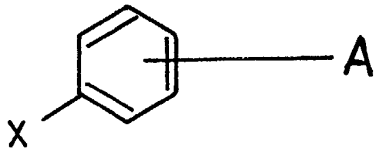
7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben X és A jelentése az 1. igénypontban megadott — a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé formáljuk.




( I )

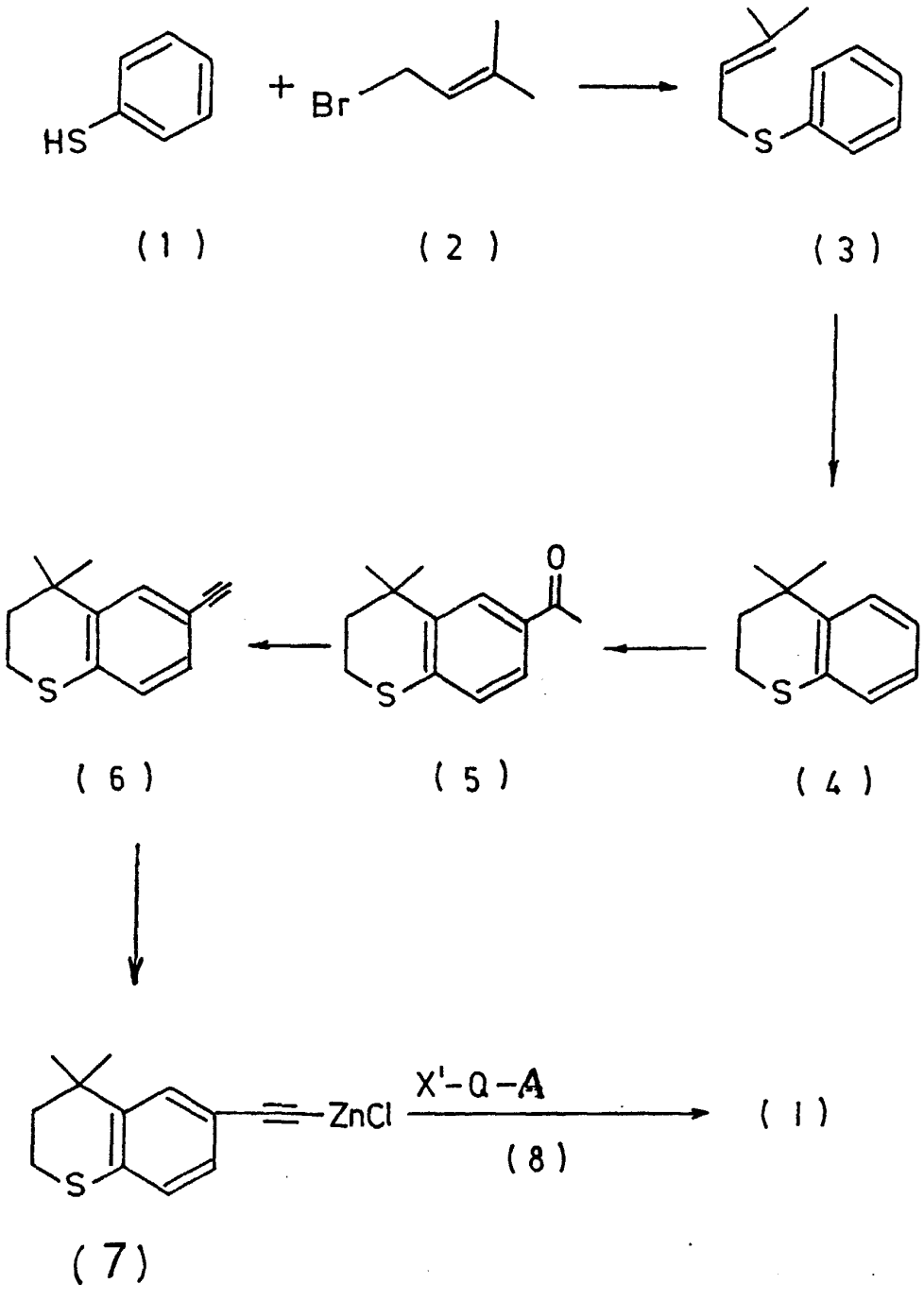



( II )




( III )

1) reakcióvázlat




(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)

2) reakcióvázlat

