

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 659 066 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 C 149/46
C 07 D 307/12
C 07 D 309/06
A 61 K 31/185

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

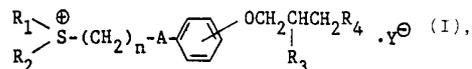
// (A 61 K 31/185, 31:34, 31:35)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

| | |
|--|--|
| <p>⑳ Gesuchsnummer: 1194/84</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 09.03.1984</p> <p>㉓ Priorität(en): 11.03.1983 JP 58-41184 16.03.1983 JP 58-44777 18.01.1984 JP 59-7731</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.12.1986</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 31.12.1986</p> | <p>㉗ Inhaber: Taiho Pharmaceutical Company, Limited, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)</p> <p>㉘ Erfinder: Koda, Akihide, Gifu-shi/Gifu-ken (JP) Matsuura, Naosuke, Gifu-shi/Gifu-ken (JP) Hori, Mikio, Gifu-shi/Gifu-ken (JP) Yasumoto, Mitsugi, Itano-gun/Tokushima-ken (JP) Yamawaki, Ichiro, Tokushima-shi/Tokushima-ken (JP) Ueda, Shuichi, Tokushima-shi/Tokushima-ken (JP) Tada, Yukio, Itano-gun/Tokushima-ken (JP)</p> <p>㉙ Vertreter: Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich</p> |
|--|--|

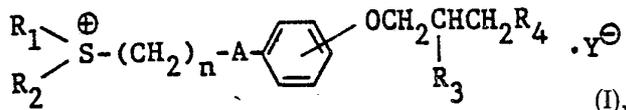
⑤④ **Sulfoniumverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.**

⑤⑦ Die neuen Sulfoniumverbindungen entsprechen der Formel (I), worin die Bedeutungen der Symbole R₁, R₂, R₃, R₄, Y, A und n im Anspruch 1 definiert werden. Sie sind Wirkstoffe zur Behandlung von Allergien.



PATENTANSPRÜCHE

1. Sulfoniumverbindungen der Formel I



worin

R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und je Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R₃ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyloxy, Carboxyäthylcarboxyloxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenoxy-carboxyloxy, Acylacetyloxy mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyacetyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acylaminoacetyloxy mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxyacetyloxy, Phenylalkoxy mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-methoxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen oder Lactoyloxy;

R₄ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxyloxy mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Benzoyloxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiertes Äthoxy, Tetrahydrofurfuryloxy, Tetrahydropyranilymethoxy, Carbamoyloxy, Alkylcarbamoyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenylcarbamoyloxy oder Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen;

Y einen Säurerest;

A -O- oder -CONH-; und

n eine ganze Zahl von 1 bis 3;

bedeuten, mit der Massgabe, dass R₃ und R₄ nicht gleichzeitig Wasserstoff darstellen.

2. Sulfoniumverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R₃ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyäthylcarboxyloxy, Benzoyloxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Phenoxy-carboxyloxy; und

R₄ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxyloxy mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyloxy mit C₁ bis C₆ Alkoxy substituiertes Äthoxy, Tetrahydrofurfuryloxy, Tetrahydropyranilymethoxy oder Carbamoyloxy bedeuten.

3. Sulfoniumverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R₃ Acylacetyloxy mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxyacetyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acylaminoacetyloxy mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxyacetyloxy, Phenylalkoxy mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-methoxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Lactoyloxy;

R₄ Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbamoyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Phenylcarbamoyloxy; und A -CONH- bedeuten.

4. Sulfoniumverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

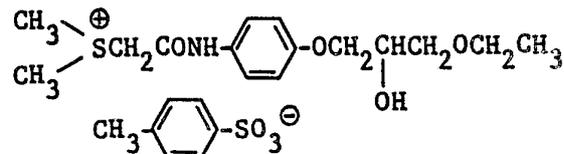
Y einen Rest der Chlorwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Tetrafluoroborsäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Metaphosphorsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure,

Picrylsulfonsäure, Cyclohexansulfonamidsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Buttersäure, Ascorbinsäure, Linolsäure, Laurinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Propionsäure, Citronensäure, Essigsäure, Ameisensäure, Nikotinsäure oder Bernsteinsäure bedeutet.

5. Sulfoniumverbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

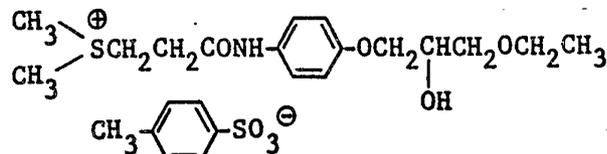
R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und je Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.

6. Verbindung der Formel



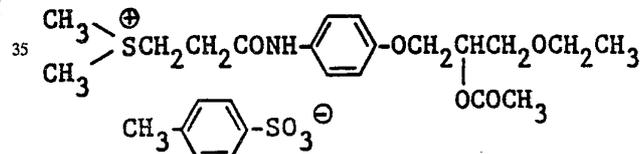
als Verbindung nach Anspruch 1.

7. Verbindung der Formel



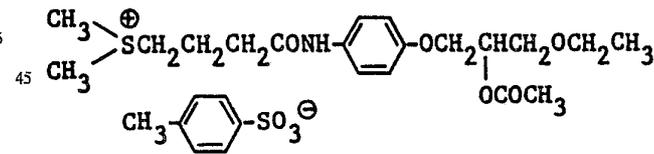
als Verbindung nach Anspruch 1.

8. Verbindung der Formel



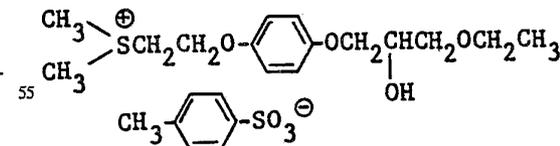
als Verbindung nach Anspruch 1.

9. Verbindung der Formel



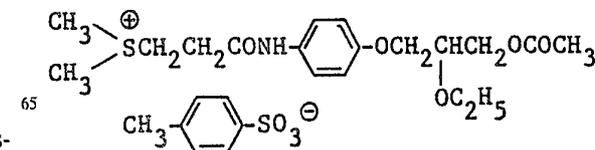
als Verbindung nach Anspruch 1.

10. Verbindung der Formel

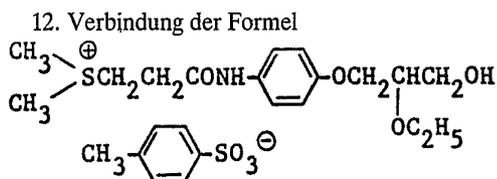


als Verbindung nach Anspruch 1.

11. Verbindung der Formel

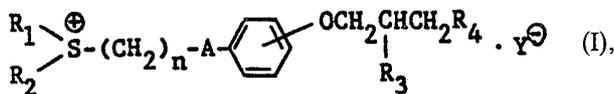


als Verbindung nach Anspruch 1.

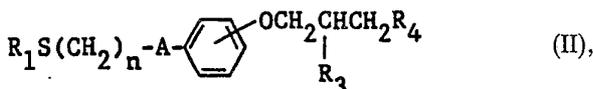


als Verbindung nach Anspruch 1.

13. Verfahren zur Herstellung einer Sulfoniumverbindung der Formel I



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , A und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Sulfid der Formel II

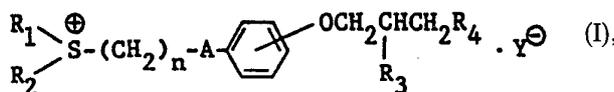


worin R_1 , R_3 , R_4 , n und A die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III

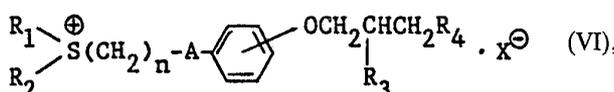


worin R_2 und Y die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

14. Verfahren zur Herstellung einer Sulfoniumverbindung der Formel I



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , A und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Sulfoniumhalogenid der Formel

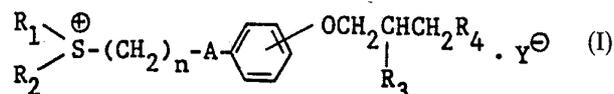


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A und n die oben angegebene Bedeutung haben und X ein Halogenatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel VII

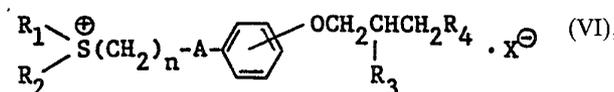


worin Z ein Silberatom oder ein Alkalimetallatom und Y einen Säurerest, der von dem durch X dargestellten Halogen verschieden ist, bedeuten, umsetzt.

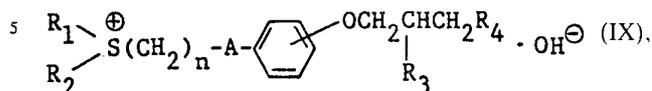
15. Verfahren zur Herstellung einer Sulfoniumverbindung der Formel I



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , A und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Sulfoniumhalogenid der Formel VI



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und A die oben angegebene Bedeutung haben und X ein Halogen darstellt, mit einem Silberoxid zu einem Sulfoniumhydroxyd der Formel IX

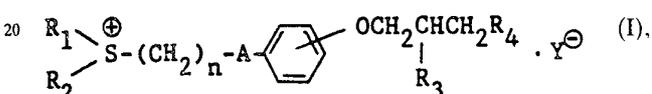


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n und A die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und das Sulfoniumhydroxyd der Formel IX mit einer Verbindung der Formel VIII



worin Y die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

16. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung der Formel I



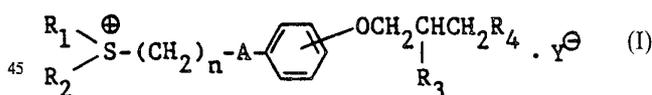
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , A und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, als aktive Komponente im Gemisch mit einem pharmazeutisch annehmbaren, nichttoxischen Träger- oder Zusatzstoff enthält.

17. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 16 zur Behandlung von Allergien, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung gemäss Anspruch 8 enthält.

18. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine zur Behandlung von Allergien wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 enthält.

Die Erfindung bezieht sich auf neue Sulfoniumverbindungen, Verfahren zur Herstellung der Verbindungen und auf pharmazeutische Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten.

Die Sulfoniumverbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch die Formel I



wiedergegeben, worin

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und je Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R_3 Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyloxy, Carboxyäthylcarboxyloxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenoxy-carboxyloxy, Acylacetyloxy mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxyacetyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acylaminoacetyloxy mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxyacetyloxy, Phenylalkoxy mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-methoxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen oder Lactoyloxy;

R_4 Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkoxy mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Benzoyloxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, durch Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, substituiertes Äthoxy, Tetrahydrofurfuryloxy, Tetrahydropyranilmethoxy, Carbamoyloxy, Alkyl-carbamoyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl-carbamoyloxy oder Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen;

Y einen Säurerest;
A –O– oder –CONH–; und
n eine ganze Zahl von 1 bis 3
bedeuten, mit der Massgabe, dass R₃ und R₄ nicht gleichzeitig
Wasserstoff darstellen.

Beispiele für durch R₁ und R₂ in Formel I dargestellte
Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Methyl, Äthyl,
Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Hexyl usw.

Beispiele für die durch R₃ bezeichnete Gruppen sind die
folgenden. Beispielhaft für Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlen-
stoffatomen sind zu nennen: Methoxy, Äthoxy, Propyloxy,
Isopropyloxy, Butoxy, Hexyloxy, usw. Beispiele für Acyloxy-
gruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Acetyloxy, Propionyl-
oxy, Butyryloxy, Pivaloyloxy, Caproyloxy usw. Beispiele für
Alkoxy-carbonyloxygruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen sind
Methoxycarbonyloxy, Äthoxycarbonyloxy, Propyloxycarbonyloxy,
Butoxycarbonyloxy, Isobutoxycarbonyloxy, t-Butoxycar-
bonyloxy usw. Beispiele für Acylacetyloxygruppen mit 4 bis 6
Kohlenstoffatomen sind Acetylacetyloxy, Propionylacetyloxy,
Butyrylacetyloxy und ähnliche niedere Alkylcarbonylacetyloxy-
gruppen und dergleichen. Beispiele für Alkoxyacetyloxygruppen
mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Methoxyacetyloxy, Äthoxy-
acetyloxy, Propoxyacetyloxy, Butoxyacetyloxy usw. Beispiele
für Acylaminoacetyloxygruppen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen
sind Acetylaminoacetyloxy, Propionylaminoacetyloxy, Butyryl-
aminoacetyloxy und ähnliche niedere Alkylcarbonylaminoacetyloxy-
gruppen und dergleichen. Beispiele für Phenylalkyloxy-
gruppen mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen sind Benzoyloxy, Phen-
äthylloxy, Phenylpropyloxy, Phenylbutyloxy und dergleichen.
Beispiele für Phenylalkyloxy-carbonyloxygruppen mit 8 bis 11
Kohlenstoffatomen sind Benzoyloxycarbonyloxy, Phenäthyl-
oxy-carbonyloxy, Phenylpropyloxycarbonyloxy, Phenylbutyloxycar-
bonyloxy und dergleichen. Beispiele für Phenylalkoxymethoxy-
gruppen mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen sind Benzoyloxyme-
thoxy, Phenäthylloxymethoxy, Phenylpropyloxymethoxy,
Phenylbutyloxymethoxy und dergleichen.

Beispiele für durch R₄ bezeichnete Gruppen sind im folgen-
den aufgeführt. Beispielhaft für Alkoxygruppen mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen sind Methoxy, Äthoxy, Propyloxy, Isopro-
pyloxy, Butoxy, Hexyloxy und dergleichen. Beispiele für Acyl-
oxygruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Acetyloxy,
Propionyloxy, Butyryloxy, Pivaloyloxy, Caproyloxy und derglei-
chen. Beispiele für Cycloalkyloxygruppen mit 5 bis 7 Kohlen-
stoffatomen sind Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy, Cycloheptyl-
oxy und dergleichen. Beispiele für Alkoxy-carbonyloxygruppen
mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen sind Methoxycarbonyloxy, Äth-
oxy-carbonyloxy, Propyloxycarbonyloxy, Butoxycarbonyloxy,
Isobutoxycarbonyloxy, t-Butoxycarbonyloxy und dergleichen.

Als Alkoxy-substituenten in den mit C₁ bis C₆ Alkoxygruppen
substituierten Äthoxygruppen kommen die oben beispielhaft
erwähnten Alkoxygruppen in Betracht. Beispiele für Alkylcar-
bamoyloxygruppen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen sind Methyl-
carbomoyloxy, Äthylcarbomoyloxy, Propylcarbomoyloxy,
Butylcarbomoyloxy und dergleichen. Beispiele für Phenyl-
alkyloxy-carbonyloxygruppen mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen
sind Benzoyloxycarbonyloxy, Phenäthyl-
oxy-carbonyloxy, Phenylpropyloxycarbonyloxy, Phenylbutyloxycar-
bonyloxy und dergleichen.

Die durch Y in Formel I dargestellten Säurereste sind protoni-
sche Säurereste, welche pharmazeutisch unbedenklich sind. Bei-
spiele für solche Säurereste sind die Reste anorganischer Säuren,
wie Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure,
Tetrafluoroborsäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure, Schwefel-
säure, Salpetersäure, Metaphosphorsäure und dergleichen sowie
die Reste organischer Säuren wie Methansulfonsäure, Benzolsul-
fonsäure, Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 1,5-Naph-
thalindisulfonsäure, Picrylsulfonsäure, Cyclo-
hexansulfonamidsäure und ähnliche organische Sulfonsäuren,

ferner Milchsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, But-
tersäure, Ascorbinsäure, Linolsäure, Laurinsäure, Palmitin-
säure, Stearinsäure, Ölsäure, Propionsäure, Citronensäure,
Essigsäure, Ameisensäure, Nikotinsäure, Bernsteinsäure und
5 ähnliche Carbonsäuren.

Zu einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel I
zählen solche Verbindungen, worin R₁, R₂, n, A und Y die oben
angegebene Bedeutung haben und R₃ Wasserstoff, Hydroxy,
10 Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6
Kohlenstoffatomen, Carboxyäthylcarbonyloxy, Benzoyloxy,
Alkoxy-carbonyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Phen-
oxy-carbonyloxy und R₄ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit 5 bis 7 Kohlenstoffato-
15 men, Phenoxy, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyl-
oxy, mit C₁ bis C₆ Alkoxy substituiertes Äthoxy, Tetrahydrofurfu-
ryloxy, Tetrahydropyranylmethyloxy oder Carbamoyloxy be-
deuten.

20 Von diesen Verbindungen sind diejenigen besonders bevor-
zugt, bei denen R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben
und R₃ Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffato-
men, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Carboxyäthylcar-
bonyloxy, Benzoyloxy, Alkoxy-carbonyloxy mit 2 bis 5 Kohlen-
25 stoffatomen oder Phenoxy-carbonyloxy, R₄ Wasserstoff,
Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy
mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Acyloxy mit 2 bis 6
Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy und A die Gruppe
–CONH– bedeuten und n und Y die oben angegebene Bedeu-
30 tung haben. Noch mehr bevorzugt sind diejenigen Verbindun-
gen, worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, R₃
Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy, R₄
Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
35 durch C₁ bis C₆ Alkoxy substituiertes Äthoxy, Tetrahydrofurfu-
ryloxy, Tetrahydropyranylmethyloxy, Phenoxy, Carbamoyloxy,
Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy und A
–O– bedeuten und n und Y die oben angegebene Bedeutung
haben.

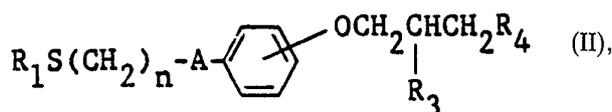
40 Die Verbindungen der Formel I schliessen eine weitere
Gruppe von Verbindungen ein, und zwar solche, worin R₁ und R₂
die oben angegebene Bedeutung haben und R₃ Acylacetyloxy mit
4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxyacetyloxy mit 3 bis 6 Kohlen-
45 stoffatomen, Acylaminoacetyloxy mit 4 bis 6 Kohlenstoffato-
men, Phenoxyacetyloxy, Phenylalkyloxy mit 7 bis 10 Kohlen-
stoffatomen, Phenylalkyloxy-carbonyloxy mit 8 bis 11
Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxymethoxy mit 8 bis 11 Koh-
lenstoffatomen, Alkoxy-carbonyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffato-
50 men oder Lactoyloxy, R₄ Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
Phenoxy, Alkoxy-carbonyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,
Phenylalkyloxy-carbonyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen,
Alkylcarbomoyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
Phenylcarbomoyloxy und A die Gruppe –CONH– bedeuten und
55 n und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die durch die Formel I dargestellten erfindungsgemässen
Sulfoniumverbindungen besitzen eine antiallergische Wirksam-
keit und sind zur Behandlung von Krankheiten, welche durch
60 allergische Reaktionen vom Typ I induziert werden, verwend-
bar. Die vorliegenden Verbindungen sind beispielsweise zur
Behandlung von Bronchialasthma, Heuschnupfen, Arzneimittel-
allergien und dergleichen geeignet.

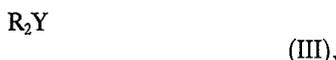
65 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I
werden im folgenden beschrieben. Zur Herstellung der Verbin-
dungen der Formel I sind verschiedene Verfahren anwendbar,
und zwar beispielsweise die nachfolgend beschriebenen.

Verfahren A

Eine Verbindung der Formel II



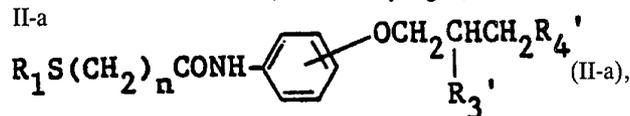
worin R_1 , R_3 , R_4 , A und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, wird mit einer Verbindung der Formel III



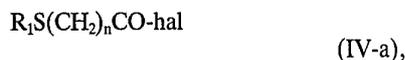
worin R_2 und Y die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Umsetzung wird in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer Temperatur von etwa -30 bis etwa 150°C , vorzugsweise von etwa 0 bis etwa 100°C , durchgeführt und ist nach etwa $0,5$ bis etwa 72 h abgeschlossen. Die Verbindung der Formel III wird in bezug auf die Sulfidverbindung der Formel II im Überschuss eingesetzt, vorzugsweise in einer Menge, die den 1- bis 4-fachen der je Mol der Verbindung der Formel II theoretisch benötigten Menge entspricht. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Methanol, Äthanol, Propanol und ähnliche Alkohole; Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd und ähnliche polare Lösungsmittel; Methylenchlorid, Chloroform und ähnliche halogenierte Kohlenwasserstoffe; Benzol, Toluol, Xylol und ähnliche aromatische Kohlenwasserstoffe; Äthyläther, Propyläther und ähnliche Äther; Aceton; Petroläther; Äthylacetat; Wasser und dergleichen. Die Lösungsmittel können einzeln oder in Form von Mischungen eingesetzt werden. Die Umsetzung kann in einem verschlossenen Reaktionsgefäß durchgeführt werden, sofern erforderlich.

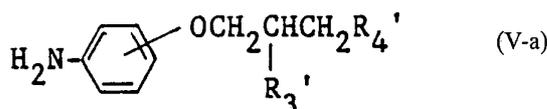
Von den Sulfidverbindungen der Formel II, die als Ausgangsmaterial verwendet werden, können diejenigen, die der Formel II-a



worin R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben und R_3' Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzoyloxy, Carboxy-äthylcarboxyloxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Phenoxycarboxyloxy und R_4' Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyloxy mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenoxy oder Benzoyloxy bedeuten, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV-a

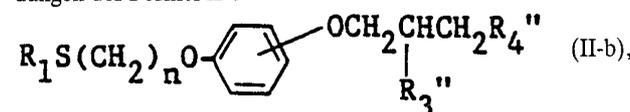


worin R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben und hal Halogen darstellt, mit einer Verbindung der Formel V-a

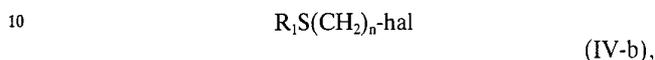


worin R_3' und R_4' die oben angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden.

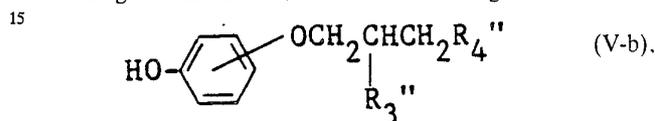
Von den Sulfidverbindungen der Formel II können Verbindungen der Formel II-b



worin R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben und R_3'' Wasserstoff, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy, R_4'' Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen mit C_1 bis C_6 Alkoxy substituiertes Äthoxy, Tetrahydrofurfuryloxy, Tetrahydropyranlylmethoxy, Phenoxy, Carbamoyloxy, Acyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzoyloxy bedeuten, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV-b



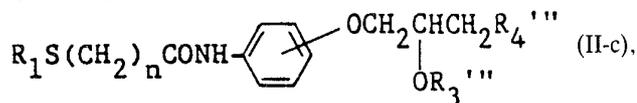
worin R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben und hal ein Halogenatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel V-b



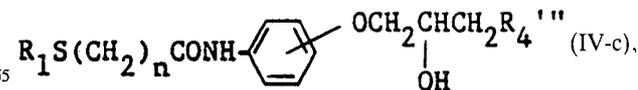
worin R_3''' und R_4''' die oben angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden.

Die Umsetzung zwischen der Verbindung der Formel IV-a und der Verbindung V-a und die Umsetzung zwischen der Verbindung IV-b und der Verbindung der Formel V-b werden beide bevorzugt in Anwesenheit einer basischen Substanz, zum Beispiel Natrium, Kalium oder einem ähnlichen Alkalimetall, einem Alkalimetallhydrid, Alkalimetallhydroxyd oder Alkalimetallcarbonat, oder Pyridin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Triäthylamin oder dergleichen in einem geeigneten Lösungsmittel oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 200°C durchgeführt. Die Synthese der Sulfidverbindungen II-a und II-b wird im folgenden anhand der Referenzbeispiele noch eingehend erläutert werden.

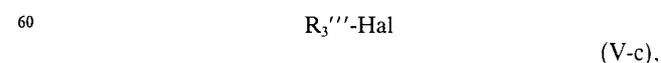
Von den Sulfiden der Formel II kann eine Verbindung der Formel II-c



worin R_1 und n die oben angegebene Bedeutung haben und R_3''' Acylacetyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxyacetyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Acylaminoacetyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxyacetyl, Penylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-carboxyl mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-methyl mit 3 bis 11 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carboxyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Lactoyl und R_4''' Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Alkoxy-carboxyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenylalkoxy-carboxyloxy mit 8 bis 11 Kohlenstoffatomen, Alkylcarbamoyloxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Phenylcarbamoyloxy bedeuten beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV-c



worin R_1 , R_4''' und n die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel V-c

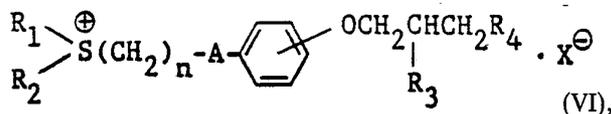


worin R_3''' die oben angegebene Bedeutung hat und Hal Halogen darstellt, in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis etwa 100°C hergestellt werden. Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart einer basischen Substanz, wie beispielsweise Natrium, Kalium oder ein ähnliches

Alkalimetall, Alkalimetallhydrid oder Alkalimethylhydroxyd, Pyridin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Triäthylamin oder dergleichen durchgeführt. Die Synthese der Sulfidverbindung II-c wird in den Referenzbeispielen näher erläutert werden.

Verfahren B

Ein Sulfoniumhalogenid der Formel VI



worin R_1, R_2, R_3, R_4, A und n die oben angegebene Bedeutung haben und X Halogen darstellt, wird mit einer Verbindung der Formel VII



worin Z ein Silberatom oder ein Alkalimetallatom und Y_1 einen Säurerest, der von dem durch X dargestellten Halogen verschieden ist, bedeuten, umgesetzt. Dieses Verfahren beruht auf einer Salzaustauschreaktion des Sulfoniumhalogenides der Formel VI (in der vorliegenden Verbindung der Formel I bedeutet Y den Rest einer Halogenwasserstoffsäure). Das Ausgangsmaterial, d. h. das Sulfoniumhalogenid der Formel VI wird nach Verfahren A hergestellt und kann vorteilhafterweise direkt aus dem resultierenden Reaktionsgemisch ohne Zwischenisolierung eingesetzt werden. Es kann jedoch auch nach der Abtrennung aus dem Reaktionsgemisch und einer nachfolgenden Reinigung verwendet werden.

Brauchbare Verbindungen der Formel VII schliessen Silber-salze oder Alkalimetallsalze von Säuren ein, die dazu fähig sind, den durch Y in Formel I dargestellten Säurerest zu ergeben. Beispiele für geeignete Säuren sind Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Tetrafluoroborsäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Metaphosphorsäure und dergleichen sowie zur Einführung des Restes organischer Säuren, beispielsweise Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, Picrylsulfonsäure, Cyclohexansulfonamidsäure und ähnliche organische Sulfonsäuren sowie Milchsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Buttersäure, Ascorbinsäure, Linolsäure, Laurinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Propionsäure, Citronensäure, Essigsäure, Ameisensäure, Nikotinsäure, Bernsteinsäure und ähnliche Carbonsäuren. Beispiele für geeignete Alkalimetalle sind Natrium, Kalium, Lithium usw.

Die Salzaustauschreaktion dieses Verfahrens wird in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von üblicherweise etwa -30 bis etwa 150°C , vorzugsweise von etwa 0 bis etwa 100°C , durchgeführt.

Die bevorzugte Einsatzmenge der Verbindung der Formel VII beträgt das etwa 1 bis 4-fache der theoretischen Menge des Sulfoniumhalogenids der Formel VI. Als geeignete Lösungsmittel kommen die für die Verwendung bei der Durchführung des Verfahrens A als Beispiele erwähnten in Betracht.

Verfahren C

Dieses Verfahren beruht ebenfalls auf einer Salzaustauschreaktion und beinhaltet die Umsetzung des Sulfoniumhalogenids der Formel VI mit einem Silberoxyd und einer Verbindung der Formel VIII

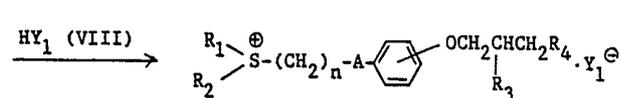
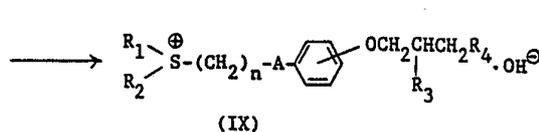
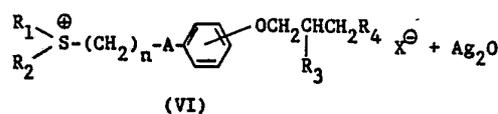


worin Y_1 die oben angegebene Bedeutung hat.

Als Beispiele für als Ausgangsmaterial zu verwendende Sulfoniumhalogenide der Formel VI sind solche zu nennen, wie sie bereits bei Verfahren B erwähnt worden sind. Nützliche Verbindungen der Formel VIII sind freie organische und anorganische Säuren, die in der Lage sind, den durch Y dargestellten Säurerest in Formel I zu bilden. Als Beispiele für derartige Verbindungen sind die bei Verfahren B erwähnten zu nennen.

Das Silberoxyd wird bei der Reaktion in einer Menge von üblicherweise mehr als einem Mol, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 4 Mol, je Mol Sulfoniumhalogenid der Formel VI eingesetzt. Die Menge der Verbindung der Formel VIII beträgt mehr als 1 Mol, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 4 Mol je Mol Sulfoniumhalogenid der Formel VI. Bei diesem Verfahren wird die Umsetzung in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur von üblicherweise etwa -30 bis etwa 150°C , vorzugsweise von etwa 0 bis etwa 100°C , durchgeführt. Als Lösungsmittel für diese Umsetzung eignen sich die bei Verfahren A erwähnten.

Obgleich dieses Verfahren als Einstufenreaktion, indem man das Sulfoniumhalogenid der Formel VI, Silberoxyd und die Verbindung der Formel VIII gleichzeitig in einem geeigneten Reaktionsgefäß unterbringt, durchgeführt werden kann, wird vorzugsweise ein zweistufiges Verfahren angewendet, bei dem in der einen Stufe das Sulfoniumhalogenid mit dem Silberoxyd zu einem Sulfoniumhydroxyd der Formel IX als Zwischenprodukt umgesetzt wird und in einer weiteren Verfahrensstufe die Verbindung der Formel VIII in das Reaktionsgefäß eingebracht und weiter mit dem Sulfoniumhydroxyd umgesetzt wird. Diese Reaktion wird durch das nachfolgende Formelschema veranschaulicht.



In den vorstehenden Formeln sind $R_1, R_2, R_3, R_4, n, A, Y_1$ und X wie oben definiert.

Das bei dieser Umsetzung verwendete Silberoxyd wird in einer Menge von zweckmäßigerweise mehr als 1 Mol, vorzugsweise von etwa 1 bis etwa 4 Mol, je Mol Sulfoniumhalogenid der Formel VI eingesetzt. Die Menge der Säure der Formel VIII beträgt mehr als 1 Mol, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 4 Mol, je Mol des Sulfoniumhydroxyds der Formel IX. Für dieses Verfahren sind die gleichen Lösungsmittel, wie sie im Zusammenhang mit Verfahren A beispielsweise erwähnt worden sind, brauchbar. Die Umsetzung zwischen dem Sulfoniumhalogenid der Formel VI und dem Silberoxyd und die Umsetzung zwischen dem Sulfoniumhydroxyd der Formel IX und der Verbindung der Formel VIII werden beide bei einer Temperatur von zweckmäßigerweise etwa -30 bis 150°C , vorzugsweise von etwa 0 bis etwa 100°C , durchgeführt.

Die nach den Verfahren A bis C hergestellten erfindungsgemässen Sulfoniumverbindungen können mit Hilfe üblicher Trennmethode aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, beispielsweise durch Umkristallisation, Extraktion, Konzentration, Säulenchromatographie und dergleichen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen besitzen zusätzlich zu der oben erwähnten antiallergischen Wirksamkeit eine immunregulierende Wirkung und sind als Wirkstoffkomponenten von Arzneimitteln verwendbar.

Zur Verwendung als Arzneimittel können die erfindungsgemässen Verbindungen in Form pharmazeutischer Zubereitungen für verschiedene Darreichungsarten konfektioniert werden, z. B. als Zubereitungen für orale Verabreichung, Injektion, Rektalsuppositorien oder Inhalationsmittel, je nach Art der beabsichtigten Therapie. Derartige Zubereitungen können in bereits bekannter Weise unter Verwendung herkömmlicher pharmazeutisch annehmbarer, nicht toxischer Trägerstoffe oder Excipientien konfektioniert werden. Für die Konfektionierung von festen Zubereitungen für die orale Darreichung, wie Tabletten, Filmtabletten, Granulate, Pulver und Kapseln, können Excipientien und, wenn erforderlich, Bindemittel, Sprengmittel, Gleitmittel oder Glanzmittel, Färbemittel, Korrigentien und dergleichen zu der erfindungsgemässen Verbindung zugesetzt werden. Derartige Zusatzstoffe sind in der Pharmazie bekannt. Als Beispiele nützlicher Verbindungen sind Excipientien, wie Lactose, weisser Zucker, Natriumchlorid, Glucoselösung, Stärke, Calciumcarbonat, Kaolin, kristalline Zellulose und Kieselsäure; Bindemittel, wie Wasser, Äthanol, Propanol, Glucose, Carboxymethylcellulose, Schellack, Methylcellulose, Kaliumphosphat und Polyvinylpyrrolidon; Sprengmittel, wie getrocknete Stärke, Natriumalginat, Agarpulver, Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Natriumlaurylsulfat, Glycerinmonostearat, Stärke und Lactose; Gleitmittel oder Glanzmittel, wie gereinigtes Talkum, Stearinsäuresalz, Borsäurepulver, festes Polyäthylenglycol; Korrigentien, wie Saccharose, Präparate aus Schalen von bitteren Orangen, Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen zu nennen. Für die Konfektionierung von flüssigen Zubereitungen für die orale Darreichung, wie Lösungen für die orale Darreichung, Sirupe und dergleichen können der vorliegenden Verbindung herkömmliche Korrigentien, Puffer, Stabilisatoren und dergleichen zugesetzt werden. Derartige Zubereitungen können in üblicher Weise konfektioniert werden. Beispiele für brauchbare Korrigentien sind solche, wie sie im Vorhergehenden beispielhaft erwähnt worden sind. Typische Puffer schliessen Natriumcitrat ein. Geeignete Stabilisatoren sind Tragacanth, Gummiarabicum, Gelatine, und dergleichen. Die so hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen können oral verabreicht werden. Lösungen für die parenterale Darreichung können in üblicher Weise konfektioniert werden, wobei destilliertes Wasser für Injektionen als Träger verwendet wird und der vorliegenden Verbindung übliche Zusatzstoffe, wie Mittel zur Einstellung des pH-Wertes, Puffer, Stabilisatoren, Mittel zur isotonischen Einstellung, Lokalanesthetica und dergleichen zugesetzt werden. Beispiele für Mittel zur Einstellung des pH-Wertes und Puffer sind Natriumsalze von Citronensäure, Essigsäure und Phosphorsäure. Als Beispiele für Stabilisatoren sind Natriumpyrosulfat (Anti-oxydans), EDTA, Thioglycolsäure, Thiomilchsäure und dergleichen zu nennen. Beispiele für Lokalanesthetica sind Procainhydrochlorid, Xylocainhydrochlorid, Lidocainhydrochlorid und dergleichen. Derartige Lösungen können subcutan, intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Zur Herstellung von Rektalsuppositorien können der vorliegenden Verbindung übliche Excipientien und, wenn erforderlich, oberflächennaktive Mittel beigelegt werden, worauf die Konfektionierung in üblicher Weise erfolgt. Derartige Suppositorien werden rektal appliziert. Inhalationsmittel können in üblicher Weise hergestellt werden, indem man der vorliegenden Verbindung in üblicher Weise ein konventionelles Treibmittel, wie Flongas oder dergleichen, und gewünschtenfalls weitere übliche Zusatzstoffe hinzufügt.

Die Menge der in die beschriebenen Zubereitungen einzuarbeitenden vorliegenden Verbindung variiert mit den zu behandelnden Symptomen oder mit der Art der Zubereitung. Vorzugsweise beträgt die Menge je Verabreichungseinheit etwa 5 bis etwa 1000 mg für eine orale Darreichung, etwa 0,1 bis etwa 500 mg für eine parenterale Verabreichung, etwa 5 bis etwa 1000 mg für eine intrarektale Verabreichung und etwa 1 bis etwa

500 mg für eine Verabreichung durch Inhalation. Die Tagesdosis für einen Erwachsenen, die in Abhängigkeit von den Symptomen und dergleichen variierbar ist, beträgt vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 5000 mg für übliche Zwecke.

- 5 Zum besseren Verständnis der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend Referenzbeispiele für die Herstellung von als Ausgangsmaterial für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen zu verwendenden Sulfidverbindungen der Formel II und Beispiele für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen gegeben.

Referenzbeispiel 1

Synthese von 4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoylmethylsulfid

- 15 In 4 ml Dimethylformamid wurden 2,00 g Triäthylamin und 2,11 g 4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)anilin gelöst. Zu der Lösung wurden unter Eiskühlung 1,25 g Methylmercaptoacetylchlorid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur während 12 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung einer Äthanol-Chloroform-
- 20 Mischung im Verhältnis 1:5 gereinigt und ergab 2,85 g 4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoylmethylsulfid mit einer Ausbeute von 95,3%.

NMR (DMSO_{d6}, δ-Wert, ppm)

- 1.15 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), 2.19 (3H, $\text{CH}_3\text{S}-$),
 3.33 (2H, $-\text{SCH}_2-$), 3.9-4.3 (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}-$),
 6.89, 7.46 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$), 8.30 (1H, CONH)

Referenzbeispiel 2

40 Synthese von 2-[4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethylsulfid

- In 4 ml Dimethylformamid wurden 1,46 g Triäthylamin und 1,52 g 4-(3-äthoxy-2-hydroxypropoxy)anilin gelöst. Zu der Lösung wurde unter Eiskühlung eine Menge von 1,10 g 3-Methylmercaptoacetylchlorid zugegeben. Die Mischung wurde während 12 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Reaktionsgemisch eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert, die Chloroformschicht nacheinander mit 1n Salzsäure, einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Äther versetzt, worauf die gebildeten Kristalle abfiltriert wurden und 1,52 g 2-[4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethylsulfid mit einer Ausbeute von 67,4% ergaben; F. 79 bis 81 °C.

Beispiel 1

Synthese von 4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoylmethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 1)

- In 20 ml Methylenchlorid wurden 2,99 g 4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoylmethylsulfid gelöst. Zu der Lösung wurden 5,50 g Methyl-p-toluolsulfonat zugegeben. Die Mischung wurde während 24 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf zu dem Reaktionsgemisch Äther hinzugefügt wurde. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert und aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Man erhielt 4,75 g 4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoylmethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 1) in einer Ausbeute von 97,7%; F. 139 bis 141 °C.

Beispiel 2

Die Arbeitsweise von Beispiel 1 wurde unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wiederholt, wobei die Verbindungen 8, 12, 16, 27, 28, 32 und 34 hergestellt wurden, wie in Tabelle 1 später gezeigt werden wird.

Beispiel 3

Synthese von 4-(2-Acetoxy-3-äthoxypropoxy)phenylcarbamoylmethylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 2)

Zu 3,41 g 4-(2-Acetoxy-3-äthoxypropoxy)-phenylcarbamoylmethylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat hinzugefügt. Die Mischung wurde während 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Äther hinzugeführt und der unlösliche Feststoff abfiltriert. Dieser wurde aus Äthanoläther umkristallisiert und ergab 5,10 g 4-(2-Acetoxy-3-äthoxypropoxy)phenylcarbamoylmethylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 2) in einer Ausbeute von 96,6%; F. 100 bis 105 °C.

Beispiel 4

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 3 wiederholt, um die Verbindungen 5, 6, 17, 18, 19, 21, 22, 25, 26, 29, 33, 73, 74 und 77, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, herzustellen.

Beispiel 5

Synthese von 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumjodid (Verbindung 3)

2,85 g 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfid wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, worauf die Lösung mit 5,00 g Methyljodid versetzt wurde. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 12 h gerührt, wonach zu dem Reaktionsgemisch Äther hinzugefügt wurde. Der unlösliche Feststoff wurde abfiltriert, aus Methanol/Äther umkristallisiert und ergab 4,05 g 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumjodid (Verbindung 3), was einer Ausbeute von 94,8% entsprach; F. 113 bis 115 °C.

Beispiel 6

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 5 wiederholt, um die Verbindungen 9, 13, 35, 37, 75 und 76, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, zu erhalten.

Beispiel 7

Synthese von 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 4)

In 20 ml Acetonitril wurden 2,85 g 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumjodid, hergestellt in Beispiel 5, gelöst. Zu der Lösung wurden 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während einer Stunde gerührt, wonach das Reaktionsgemisch filtriert wurde. Das Filtrat wurde mit Schwefelwasserstoff und Aktivkohle versetzt, wonach die resultierende Mischung filtriert wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand unter Verwendung von Methylenchlorid/Äther gereinigt. Man erhielt 4,11 g 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 4) in einer Ausbeute von 96,3%.

Beispiel 8

Die Arbeitsweise von Beispiel 7 wurde unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wiederholt, wobei die Verbindungen 10, 36 und 38, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, hergestellt wurden.

Beispiel 9

Synthese von 2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 14)

In 20 ml Methanol wurden 4,83 g 2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumjodid, hergestellt in Beispiel 6, gelöst. Die Lösung wurde mit 2,31 g Silberoxyd versetzt, worauf die entstandene Mischung während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, worauf dem Filtrat eine Lösung von 3,44 g p-Toluolsulfonsäure in 5 ml Methanol zugesetzt wurde. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand unter Verwendung von Acetonitril/Äther gereinigt. Man erhielt 5,10 g 2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 14) in einer Ausbeute von 96,6%.

Beispiel 10

Synthese von 2-[4-(2-Hydroxy-3-propoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumpicrylsulfonat (Verbindung 11)

In 5 ml Wasser wurden 4,69 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-propoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumjodid, hergestellt in Beispiel 6, gelöst. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 6 g Natriumpicrylsulfonat in 10 ml Wasser hinzugefügt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und ergaben 6,11 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-propoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumpicrylsulfonat (Verbindung 11) in einer Ausbeute von 96,2%; F. 117 bis 119 °C.

Beispiel 11

Synthese von 2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumpicrylsulfonat (Verbindung 15)

In 5 ml Wasser wurden 5,28 g 2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat gelöst. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 9 g Natriumpicrylsulfonat in 10 ml Wasser hinzugefügt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, wobei 6,50 g 2-[4-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfoniumpicrylsulfonat (Verbindung 15) in einer Ausbeute von 93,5% erhalten wurden; F. 106 bis 108 °C.

Beispiel 12

Synthese von 2-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 7)

Zu einer Lösung von 2,99 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfid in 30 ml Methylenchlorid wurden auf einmal 4,00 g Methyljodid und danach 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat zugesetzt. Die Mischung wurde während 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, worauf das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und Aktivkohle versetzt wurde. Die Mischung wurde filtriert, das Filtrat eingeeengt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhielt 4,71 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 7) in einer Ausbeute von 96,9%; F. 144 bis 146 °C.

Beispiel 13

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 12 wiederholt, um die Verbindungen 20, 23, 30, 31, 33 und 39, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, zu erhalten.

Beispiel 14

Synthese von 2-[3-(2-Phenoxy-carbonyloxy-3-äthoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethyldimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 24)

In 10 ml Acetonitril wurden 4,34 g 2-[3-(2-Phenoxy-carbonyloxy-3-äthoxypropoxy)phenylcarbonyl]äthylmethylsulfid gelöst. Zu der Lösung wurden 5,00 g Propyljodid und anschließend 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 12 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und anschließend in der in Beispiel 12 beschriebenen Weise aufgearbeitet. Man erhielt 6,05 g 2-[3-(2-Phenoxy-carbonyloxy-3-äthoxypropoxy)phenylcarbonyl]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 24) in einer Ausbeute von 93,4%.

Referenzbeispiel 3

Synthese von 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid

Eine Menge von 1,84 g 4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-phenol wurde in 0,40 g Natriumhydroxyd und 10 ml 90%igem Methanol gelöst. Zu der Lösung wurden 1,11 g 2-Methylmercaptoacetylchlorid zugegeben, wonach die Mischung während 6 h am Rückfluss gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen, mit Glauber-Salz entwässert und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert und ergab 2,25 g 2-[4-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid in einer Ausbeute von 87,2%; F. 59 bis 61 °C.

Elementaranalyse (für $C_{12}H_{18}O_4S$)
berechnet: C 55,79%, H 7,02%
gefunden: C 55,61%, H 7,18%

Referenzbeispiel 4

Synthese von 2-[4-(2,3-Diäthoxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid

Eine Menge von 2,40 g 4-(2,3-Diäthoxypropoxy)phenol wurde in 0,56 g Kaliumhydroxyd und 10 ml 90%igem Äthanol gelöst. Zu der Lösung wurden 1,55 g 2-Methylmercaptoäthylbromid hinzugefügt. Die Mischung wurde während 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen mit Glauber-Salz entwässert und eingeeengt. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert und ergab 2,95 g 2-[4-(2,3-Diäthoxypropoxy)-phenoxy]äthylmethylsulfid in einer Ausbeute von 93,9%; Siedepunkt 176 bis 177 °C/0,75 bis 1,50 mbar.

Beispiel 15

Synthese von 2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 40)

Eine Menge von 7 g Methyl-p-toluolsulfonat wurde zu 2,58 g 2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid und 5 ml Methylenchlorid zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur während 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther versetzt. Das ausgefällte ölige Produkt wurde abgetrennt und mit Äthanol/Äther gereinigt, wobei 4,01 g 2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 90,1% erhalten wurden.

Beispiel 16

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 15 wiederholt, um die Verbindungen 42, 44, 48 und 54, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, zu erhalten.

Beispiel 17

Synthese von 2-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropoxy)phenoxy]-äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 45)

Eine Menge von 6 g Methyl-p-toluolsulfonat wurde zu 2,72 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 12 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Äther zugegeben und der unlösliche Feststoff abgetrennt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhielt 4,15 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-methoxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 90,4%; F. 88 bis 91 °C.

Beispiel 18

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 17 wiederholt, wobei die Verbindungen 46, 47, 49, 52, 55 und 56, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, erhalten wurden.

Beispiel 19

Synthese von 2-[4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)phenoxy]-äthyl-dimethylsulfoniumjodid (Verbindung 50)

Eine Menge von 5 g Methyljodid wurde zu 3,34 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid und 5 ml Acetonitril zugegeben. Die Mischung wurde während 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhielt 4,45 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)-phenoxy]äthyl-dimethylsulfoniumjodid in einer Ausbeute von 93,5%; F. 112 bis 112,8 °C.

Beispiel 20

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 19 wiederholt, wobei Verbindung 59, die in Tabelle 1 aufgeführt ist, erhalten wurde.

Beispiel 21

Synthese von 3-[4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]propyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 60)

In 20 ml Acetonitril wurden 4,42 g 3-[4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]propyl-dimethylsulfoniumjodid, hergestellt in Beispiel 20, gelöst. Zu der Lösung wurden auf einmal 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat hinzugefügt, worauf die Mischung während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und Aktivkohle versetzt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Äthanol/Äther umkristallisiert und ergab 4,48 g 3-[4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)phenoxy]propyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 92%; F. 114 bis 116 °C.

Beispiel 22

Synthese von 2-[4-(2,3-Dipropoxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 53)

Zu 3,42 g 2-[4-(2,3-Dipropoxypropoxy)phenoxy]äthylmethylsulfid und 20 ml Acetonitril wurden 5 g Methyljodid auf einmal und danach 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat zugesetzt. Die Mischung wurde während 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und Aktivkohle versetzt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Methanol/Isopropyläther umkristallisiert und ergab 4,81 g 2-[4-(2,3-Dipropoxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 90,9%; F. 123 bis 125 °C.

Beispiel 23

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 22 wiederholt, wobei die Verbindungen 57 und 58, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, hergestellt wurden.

Beispiel 24

Synthese von 2-[4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 51)

In 20 ml Acetonitril wurden 4,76 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfoniumjodid, hergestellt in Beispiel 19, gelöst. Zu der Lösung wurde eine Menge von 2,32 g Silberoxyd zugesetzt und die Mischung während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, worauf 3,44 g p-Toluolsulfonsäure zu dem Filtrat hinzugefügt wurden. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand aus Acetonitril/Äther umkristallisiert. Dabei wurden 4,65 g 2-[4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 89,3% erhalten; F. 88 bis 90 °C.

Beispiel 25

Synthese von 2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfoniumpicrylsulfonat (Verbindung 41)

In 2 ml Wasser wurden 4,45 g 2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat gelöst. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 6,30 g Natriumpicrylsulfonat in 10 ml Wasser zugegeben. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 5,10 g 2-[2-(2,3-Dihydroxypropoxy)phenoxy]äthyl-dimethylsulfoniumpicrylsulfonat in einer Ausbeute von 90,1%; F. 124 bis 125 °C.

Beispiel 26

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 25 wiederholt, wobei Verbindung 43, die in Tabelle 1 aufgeführt ist, erhalten wurde.

Beispiel 27

Synthese von 3-[3-(3-Äthoxy-2-propionyloxypropoxy)phenoxy]propylmethylpropylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 61)

3,56 g 3-[3-(3-Äthoxy-2-propionyloxypropoxy)phenoxy]propylmethylsulfid wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Zu der Lösung wurden 5 g Methyljodid und 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat zugesetzt, worauf die Mischung während 24 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und Aktivkohle versetzt und die Mischung anschliessend filtriert. Das resultierende Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand mit Acetonitril/Isopropyläther gereinigt. Man erhielt 4,95 g 3-[3-(3-Äthoxy-2-propionyloxypropoxy)phenoxy]propylmethylpropylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 91,2%.

Referenzbeispiel 5

Synthese von 2-[4-(3-Äthoxy-2-methoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethylsulfid

In 60 ml Benzol wurden 3,13 g 2-[4-(3-Äthoxy-2-hydroxypropoxy)carbamoyl]äthylmethylsulfid und 0,87 g Pyridin gelöst. Zu der Lösung wurden tropfenweise 1,09 g Methoxyacetylchlorid unter Eiskühlung zugegeben. Die Mischung wurde während 3 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen und eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung eines Aceton/Benzolgemisches im Verhältnis 2:5 gereinigt und ergab 3,50 g 2-[4-(3-Äthoxy-2-methoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethylsulfid in einer Ausbeute von 90,9%.

NMR (DMSO-d₆ δ-Wert, ppm)

- 1.10 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -), 2.09 (3H, CH_3S -),
2.4-2.9 (4H, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ -),
3.37 (3H, CH_3O -), 3.47 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -),
3.62 (2H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ -), 4.06 (2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}$),

4.09 (2H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ -),

5.1-5.4 (1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ -),

5 6.88, 7.51 (4H, CONH -O-), 9.85 (1H, CONH)

Referenzbeispiel 6

10 Synthese von 2-[2-(3-Butoxy-2-phenoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylpropylsulfid

In 100 ml Chloroform wurden 3,70 g 2-[2-(3-Butoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylpropylsulfid und 0,87 g Pyridin gelöst. Zu der Lösung wurden tropfenweise 1,71 g Phenoxyacetylchlorid zugegeben. Die Lösung wurde während 2 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen und eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung einer Äther/Petroläthermischung im Verhältnis 5:3 gereinigt und ergab 4,80 g 2-[2-(3-Butoxy-2-phenoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylpropylsulfid in einer Ausbeute von 95,2%.

NMR (DMSO-d₆ δ-Wert, ppm)

25 0.87 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -), 0.91 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -),

1.0-1.7 (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -),

2.3-2.6 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ -),

2.5-2.8 (4H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ -),

30 3.2-3.6 (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -),

3.68 (2H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ -), 4.0-4.3 (2H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ -),

35 4.81 (2H, OCH_2CO -), 5.3-5.6 (1H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ -),

6.7-7.4 (5H, O -),

40 6.7-7.2, 7.9-8.1 (4H, CONH -H), 8.7 (1H, CONH)

Beispiel 28

45 Synthese von 2-[4-(3-Äthoxy-2-methoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 62)

3,85 g 2-[4-(3-Äthoxy-2-methoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethylsulfid wurden in 30 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 5,58 g Methyl-p-toluolsulfat hinzugefügt und die Mischung während 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Isopropyläther zugegeben und der unlösliche Rückstand abgetrennt. Der Feststoff wurde mit Acetonitril/Äther gereinigt und ergab 5,30 g 2-[4-(3-Äthoxy-2-methoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 62) in einer Ausbeute von 92,7%.

Beispiel 29

60 Synthese von 2-[3-(2-Acetylacetyloxy-3-propylcarbamoyloxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthyl-dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 72)

Zu 4,54 g 2-[3-(3-Acetylacetyloxy-3-propylcarbamoyloxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylmethylsulfid wurde eine Menge von 5,5 g Methyl-p-toluolsulfonat hinzugefügt. Die Mischung wurde während 24 h gerührt, worauf Äther zu dem Reaktionsgemisch zugegeben wurde. Der unlösliche Rückstand wurde abfil-

triert und aus Acetonitril/Äther umkristallisiert. Man erhielt 6,10 g 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-propylcarbamoyloxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthyltrimethylsulfonium-p-toluolsulfonat in einer Ausbeute von 95,2%; F. 74 bis 76 °C.

Beispiel 30

Synthese von 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylbutylmethylsulfoniumjodid (Verbindung 63)

4,41 g 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylbutylsulfid wurden in 4 ml Dimethylformamid gelöst. Zu der Lösung wurden 5,00 g Methyljodid zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur während 24 h gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde Äther hinzugefügt und der unlösliche Rückstand abgetrennt. Der Feststoff wurde mit Äthanol/Äther gereinigt und ergab 5,20 g 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylbutylmethylsulfoniumjodid (Verbindung 63) in einer Ausbeute von 89,3%.

Beispiel 31

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 30 wiederholt, wobei die Verbindungen 65 und 71, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, hergestellt wurden.

Beispiel 32

Synthese von 2-[2-(3-Butoxy-2-phenoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylpropylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 66)

Zu 5,04 g 2-[2-(3-Butoxy-2-phenoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylpropylsulfid und 20 ml Acetonitril wurden 5,10 g Propyljodid auf einmal und danach 2,79 g Silber-p-toluolsulfonat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 12 h gerührt, worauf das Reaktionsgemisch filtriert wurde. Zu dem Filtrat wurden Schwefelwasserstoff und Aktivkohle hinzugefügt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit Acetonitril/Isopropyläther gereinigt und ergab 6,80 g 2-[2-(3-Butoxy-2-phenoxyacetoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylpropylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 66) in einer Ausbeute von 94,7%.

Beispiel 33

Unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien wurde die Arbeitsweise von Beispiel 32 wiederholt, wobei die Verbindungen 67, 68, 69 und 70, die in Tabelle 1 aufgeführt sind, erhalten wurden.

Beispiel 34

Synthese von 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylbutylmethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 64)

In 50 ml Acetonitril wurden 5,82 g 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylbutylmethylsulfoniumjodid, hergestellt in Beispiel 30, gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2,31 g Silberoxyd hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 30 min gerührt und filtriert. Zu dem Filtrat wurde eine Lösung von 3,44 g p-Toluolsulfonsäure in 20 ml Acetonitril zugegeben. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand aus Acetonitril/Isopropyläther umkristallisiert. Man erhielt 5,80 g 2-[3-(2-Acetylacetoxy-3-methoxypropoxy)phenylcarbamoyl]äthylbutylmethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 64) in einer Ausbeute von 92,5%.

Tabelle 1 unten zeigt die Strukturen der in den vorhergehenden Beispielen erhaltenen Verbindungen (Verbindungen 1 bis 77). Tabelle 2 gibt die Ausbeute und die Schmelzpunkte der in den Beispielen hergestellten Verbindungen sowie die Resultate

der Analyse durch Kernresonanz (NMR) (δ -Wert, ppm) oder der Elementaranalyse an. Die NMR-Werte wurden in DMSO- d_6 unter Verwendung von TMS als interner Standard bestimmt. Die Werte in Klammern bei den Elementaranalysedaten bezeichnen berechnete Werte (%) und diejenigen ohne Klammern die gefundenen Werte (%).

Tabelle 1

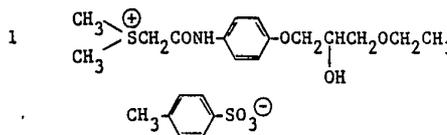
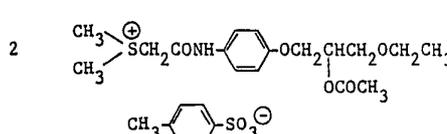
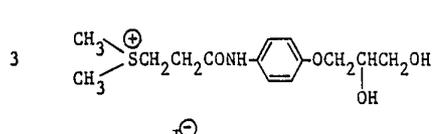
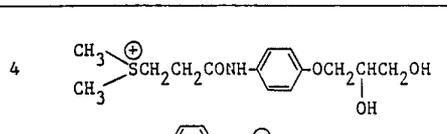
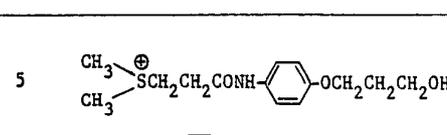
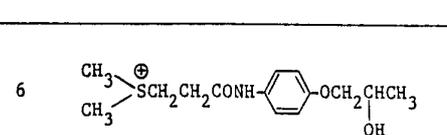
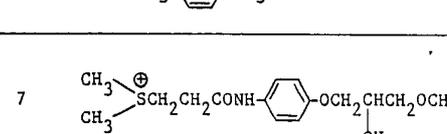
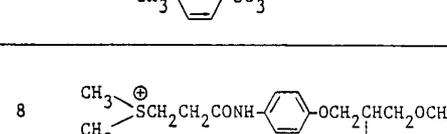
| Verb.-Nr. | Verbindung |
|-----------|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Verb.-Nr. | Verbindung |
|-----------|------------|
| 43 | |
| 44 | |
| 45 | |
| 46 | |
| 47 | |
| 48 | |
| 49 | |
| 50 | |
| 51 | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Verb.-Nr. | Verbindung |
|-----------|------------|
| 52 | |
| 53 | |
| 54 | |
| 55 | |
| 56 | |
| 57 | |
| 58 | |
| 59 | |
| 60 | |
| 61 | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Verb.-Nr. | Verbindung |
|-----------|------------|
| 62 | |
| 63 | |
| 64 | |
| 65 | |
| 66 | |
| 67 | |
| 68 | |
| 69 | |
| 70 | |

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Verb.-Nr. | Verbindung |
|-----------|------------|
| 5 | |
| 10 | I^- |
| 15 | |
| 20 | I^- |
| 25 | |
| 30 | |
| 35 | |
| 40 | I^- |
| 45 | |
| 50 | |
| 55 | I^- |
| 60 | Tabelle 2 |

| Verb. Nr. | F _s (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | oder NMR |
|--|---------------------|--------------|-----------------------|---------------------|
| For C ₂₂ H ₃₁ NO ₇ S ₂ | | | | |
| 65 | 139 - 141 | 97.7 | C (54.41) 54.31 | H (6.43) 6.40 |
| | | | N (2.88) 2.75 | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F ₂ (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | oder | NMR |
|-----------|---------------------|--------------|---|---------------------|---------------------|
| | | | Für C ₂₄ H ₃₃ NO ₈ S ₂ | | |
| 2 | 100 - 105 | 96.6 | C (54.63) 54.35 | H (6.30) 6.25 | N (2.65) 2.51 |
| | | | Für C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ SI | | |
| 3 | 113 - 115 | 94.8 | C (39.35) 39.31 | H (5.19) 5.33 | N (3.28) 3.43 |
| | | | Für C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₁₃ S ₂ | | |
| 4 | | 96.3 | | | |
| | | | Für C ₂₂ H ₃₁ NO ₇ S ₂ | | |
| 5 | | 90.7 | | | |
| | | | Für C ₂₃ H ₃₃ NO ₇ S ₂ | | |
| 6 | | 91.5 | | | |
| | | | Für C ₂₂ H ₃₁ NO ₇ S ₂ | | |
| 7 | 144 - 146 | 96.9 | C (54.41) 54.30 | H (6.43) 6.39 | N (2.88) 2.71 |
| | | | Für C ₂₃ H ₃₃ NO ₇ S ₂ | | |
| 8 | 70 - 73 | 91.3 | C (55.29) 55.10 | H (6.66) 6.61 | N (2.80) 2.75 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F ₂ (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | oder | NMR |
|-----------|---------------------|--------------|-----------------------|---------------------|--|
| 5 | | | | | 0.85 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.98 (6H, $\text{CH}_3 \text{S}-$), CH_3 |
| 9 | | 90.6 | | | 3.3-3.7 (2H, >SCH_2-), 3.7-4.1 (3H, $\text{-OCH}_2\text{CH}-$), 6.90, 7.50 (4H, -O-), H H H H 10.09 (1H, CONH) |
| 10 | | 91.5 | | | 0.85 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.28 (3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), 2.93 (6H, $\text{CH}_3 \text{S}-$), CH_3 3.2-3.7 (2H, >SCH_2-), 3.7-4.1 (3H, $\text{-OCH}_2\text{CH}-$), 6.89, 7.50 (4H, -O-), H H H H 7.12, 7.51 (4H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), H H H H 10.15 (1H, CONH) |
| 11 | 117 - 119 | 96.2 | C (43.53) 43.46 | H (4.76) 4.64 | N (8.83) 9.10 |
| 12 | | 90.5 | | | 1.07 (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$), 2.28 (3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), 2.93 (6H, $\text{CH}_3 \text{S}-$), CH_3 3.7-4.4 (3H, $\text{-OCH}_2\text{CH}-$), 6.89, 7.50 (4H, -O-), H H H H 7.11, 7.50 (4H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), H H H H 10.14 (1H, CONH) |
| 13 | | 91.1 | | | 0.86 (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$), 2.96 (6H, $\text{CH}_3 \text{S}-$), CH_3 3.3-3.7 (2H, >SCH_2-), 3.7-4.2 (3H, $\text{-CH}_2\text{CH}-$), 6.90, 7.49 (4H, -O-), H H H H 10.09 (1H, CONH) |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F _o (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|---|---------------------|--------------|--|
| 14 | | 96.6 | 0.86 (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$), |
| | | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 2.93 (6H, $\text{CH}_3-\text{S}-$), |
| | | | 3.3-3.7 (2H, $>\text{SCH}_2-$), |
| | | | 3.7-4.1 (3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), |
| | | | 6.89, 7.50 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$), |
| | | | 7.11, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| 10.14 (1H, CONH) | | | |
| Für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | | | |
| 15 | 106 - 108 | 93.5 | C (44.95) 44.77, H (5.51) 5.43, N (8.06) 8.22 |
| 16 | | 90.1 | 0.84 (3H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{O}-$), |
| | | | 2.29 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 2.93 (6H, $\text{CH}_3-\text{S}-$), |
| | | | 3.7-4.2 (3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), |
| | | | 6.88, 7.50 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$), |
| | | | 7.12, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 10.14 (1H, CONH) |
| 17 | | 90.7 | 1.0-2.0 (10H, $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$), |
| | | | 2.29 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 2.93 (6H, $\text{CH}_3-\text{S}-$), |
| | | | 3.7-4.2 (3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), |
| | | | 6.89, 7.50 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-$), |
| | | | 7.11, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 10.59 (1H, CONH) |
| 18 | 132 - 133 | 91.3 | Für $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$ C (59.21) 58.93, H (6.07) 6.15, N (2.56) 2.52 |
| 19 | 85 - 90 | 90.8 | Für $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}_2$ C (55.29) 55.15, H (6.66) 6.51, N (2.80) 2.75 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F _o (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|-----------|---------------------|--------------|--|
| 20 | 107 - 108 | 91.5 | Für $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{S}_2$ C (56.90) 56.99, H (7.07) 7.18, N (2.65) 2.80 |
| 10 | | | 1.10 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), |
| | | | 2.04 (3H, CH_3CO), |
| | | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| 15 | 21 | 91.0 | 2.94 (6H, $\text{CH}_3-\text{S}-$), |
| | | | 6.60-7.26 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}$), |
| 20 | | | 7.09, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 9.21 (1H, CONH) |
| 25 | | | 1.10 (3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), |
| | | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 2.92 (6H, $\text{CH}_3-\text{S}-$), |
| 30 | 22 | 92.2 | 6.70-8.10 (9H, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$), |
| | | | 7.10, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| 35 | | | 9.24 (1H, $-\text{CONH}-$) |
| | | | 1.09 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$), |
| 40 | | | 2.04 (3H, CH_3CO), |
| | | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| 45 | 23 | 92.1 | 2.92 (6H, $\text{CH}_3-\text{S}-$), |
| | | | 6.94-7.17 (4H, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}$), |
| 50 | | | 7.09, 7.50 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 10.24 (1H, CONH) |
| 55 | | | 0.92 (3H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), |
| | | | 1.14 (3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), |
| | | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 2.95 (3H, $>\text{S}-\text{CH}_3$), |
| 60 | 24 | 93.4 | 7.6-6.9 (9H, $-\text{COO}-\text{C}_6\text{H}_4-$), |
| | | | 7.10, 7.49 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| 65 | | | 10.0 (1H, CONH) |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F ₂ (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR | | |
|--|---------------------|--------------|---|---------------------|---------------------|
| Für C ₂₅ H ₃₅ NO ₈ S ₂ | | | | | |
| 25 | 87 - 91 | 93.0 | C (55.43) 55.23 | H (6.51) 6.61 | N (2.59) 2.35 |
| Für C ₂₆ H ₃₇ NO ₉ S ₂ | | | | | |
| 26 | 90 - 92 | 91.0 | C (54.62) 54.43 | H (6.52) 6.65 | N (2.45) 2.34 |
| Für C ₃₀ H ₃₇ NO ₈ S ₂ | | | | | |
| 27 | 116 - 120 | 95.1 | C (59.68) 59.52 | H (6.18) 6.20 | N (2.32) 2.30 |
| Für C ₂₈ H ₃₅ NO ₈ S ₂ | | | | | |
| 28 | 94.2 | 94.2 | 1.09 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 2.29 (3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃), 2.4-2.7 (4H, -OCOCH ₂ CH ₂ COOH), 2.93 (6H, CH ₃ -C(S-)), 4.07 (2H, C ₆ H ₄ -OCH ₂ CH<), 6.88, 7.51 (4H, NH-C ₆ H ₃ -O-), 7.12, 7.51 (4H, CH ₃ -C ₆ H ₃ -SO ₃), 0.85 (3H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ O-), 2.28 (3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃), 2.92 (6H, CH ₃ -C(S-)), 3.95 (3H, C ₆ H ₄ -OCH ₂ CH-), 6.89, 7.50 (4H, NH-C ₆ H ₃ -O-), 7.12, 7.50 (4H, CH ₃ -C ₆ H ₃ -SO ₃), 10.14 (1H, CONH) | | |
| Für C ₂₉ H ₄₅ NO ₇ S ₂ | | | | | |
| 30 | 109 - 111 | 92.5 | C (59.66) 59.92 | H (7.77) 8.00 | N (2.40) 2.45 |
| Für C ₃₃ H ₅₃ NO ₇ S ₂ | | | | | |
| 31 | 90 - 93 | 90.6 | C (61.94) 61.80 | H (8.35) 8.40 | N (2.19) 2.40 |
| Für C ₂₅ H ₃₃ NO ₉ S ₂ · 1/2H ₂ O | | | | | |
| 32 | 94 - 95 | 90.5 | C (53.17) 53.32 | H (6.07) 6.10 | N (2.48) 2.53 |
| Für C ₃₁ H ₄ NO ₉ S ₂ | | | | | |
| 33 | 149 - 150 | 93.1 | C (58.19) 58.10 | H (7.09) 7.01 | N (2.19) 2.03 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F ₂ (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR | | |
|--|---------------------|--------------|--|---------------------|---------------------|
| Für C ₃₅ H ₃₇ NO ₉ S ₂ | | | | | |
| 34 | 135 - 138 | 90.3 | C (61.84) 61.68 | H (5.49) 5.52 | N (2.06) 2.10 |
| Für C ₃₅ H ₃₇ NO ₉ S ₂ | | | | | |
| 35 | 92.6 | 92.6 | 1.11 (3H, OCH ₂ CH ₃), 1.22 (3H, COOCH ₂ CH ₃), 1.38 (6H, CH ₃ CH ₂ -S-), 5.15 (1H, -OCH ₂ CHCH ₂ O-), 6.7-7.2, 7.6-8.0 (4H, C ₆ H ₃ -H), 8.97 (1H, CONH), 1.09, 1.11 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 1.21 (3H, -COOCH ₂ CH ₃), 1.35 (6H, CH ₃ CH ₂ -S-), 1.8-2.2 (2H, >SCH ₂ CH ₂ CH ₂ -), 2.28 (3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃), 2.60 (2H, >SCH ₂ CH ₂ CH ₂ -), 3.67 (2H, OCH ₂ CHCH ₂ OCH ₂), 5.14 (1H, -OCH ₂ CHCH ₂ O-), 6.8-7.2, 7.6-8.0 (4H, C ₆ H ₃ -H), 7.10, 7.49 (4H, CH ₃ -C ₆ H ₃ -SO ₃), 8.97 (1H, -CONH-), 1.03 (3H, -COCH ₂ CH ₃), 1.10 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 1.36 (3H, CH ₃ CH ₂ -S-), 2.92 (3H, CH ₃ -C(S-)), 4.079 (2H, C ₆ H ₄ -OCH ₂ -), 5.21 (1H, OCH ₂ CH-OCOCH ₂ CH ₃), 6.5-6.7, 7.0-7.4 (4H, C ₆ H ₃ -H), 10.01 (1H, CONH), 1.03 (3H, -COCH ₂ CH ₃), 1.10 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 1.33 (3H, >SCH ₂ CH ₃), 1.8-2.2 (2H, >SCH ₂ CH ₂ -), 2.29 (3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃), | | |
| 36 | 91.8 | 91.8 | 3.67 (2H, OCH ₂ CHCH ₂ OCH ₂), 5.14 (1H, -OCH ₂ CHCH ₂ O-), 6.8-7.2, 7.6-8.0 (4H, C ₆ H ₃ -H), 7.10, 7.49 (4H, CH ₃ -C ₆ H ₃ -SO ₃), 8.97 (1H, -CONH-) | | |
| 37 | 93.3 | 93.3 | 1.03 (3H, -COCH ₂ CH ₃), 1.10 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 1.36 (3H, CH ₃ CH ₂ -S-), 2.92 (3H, CH ₃ -C(S-)), 4.079 (2H, C ₆ H ₄ -OCH ₂ -), 5.21 (1H, OCH ₂ CH-OCOCH ₂ CH ₃), 6.5-6.7, 7.0-7.4 (4H, C ₆ H ₃ -H), 10.01 (1H, CONH) | | |
| 38 | 93.1 | 93.1 | 1.03 (3H, -COCH ₂ CH ₃), 1.10 (3H, -OCH ₂ CH ₃), 1.33 (3H, >SCH ₂ CH ₃), 1.8-2.2 (2H, >SCH ₂ CH ₂ -), 2.29 (3H, CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃), | | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

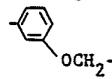
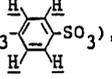
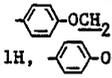
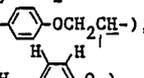
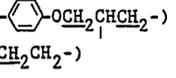
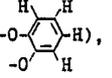
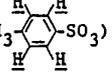
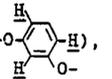
| Verb. Nr. | F _δ (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR | | | | | |
|-----------|--|---|---------------------------|--|------|---|------|---|
| 38 | 92.8 | 2.89 (3H, >S-CH ₃), 4.07 (2H,  , 5.206 (1H, -OCH ₂ CHCH ₂ O-), 6.5-6.7, 7.0-7.4 (4H,  , 7.11, 7.50 (4H,  , 10.05 (1H, CONH) | | | | | | |
| | | | 91.4 | 3.1-3.5 (2H, >SCH ₂), 4.07 (2H,  , 5.0-5.2 (1H,  , 6.88, 7.50 (4H,  , 9.92 (1H, CONH) | | | | |
| | | | | | 90.1 | 2.28 (3H,  , 3.05 (6H,  , 3.3-4.2 (4H,  , 3.79 (2H, >SCH ₂ CH ₂ -) 4.43 (2H, >SCH ₂ CH ₂ -) 6.7-7.2 (4H,  , 7.10, 7.50 (4H,  , | | |
| | | | | | | | 90.1 | Für C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₁₃ S ₂ C (40.35) H (4.10) N (7.43) 40.38 4.10 7.40 |
| | | | | | | | | |
| 91.5 | 6.4-6.8 (3H,  , | | | | | | | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

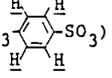
| Verb. Nr. | F _δ (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|-----------|---------------------|--------------|---|
| 42 | 137 - 138 | 91.2 | 7.0-7.4 (1H,  , 7.11, 7.48 (4H,  , |
| | | | 91.2 |
| 44 | 116 - 117 | 90.5 | |
| | | | 45 |
| 46 | 105 - 107 | 91.7 | |
| | | | 47 |
| 48 | 90.2 | 90.2 | |
| | | | 49 |
| 50 | 112 - 112.8 | 93.5 | |
| | | | 51 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. Nr. | F _o (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | oder | NMR |
|--|---------------------|--------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Für C ₂₄ H ₃₆ O ₇ S ₂ | | | | | |
| 52 | 126 - 128 | 91.5 | C (57.58) 57.45 | H (7.25) 7.12 | |
| Für C ₂₆ H ₄₀ O ₇ S ₂ | | | | | |
| 53 | 123 - 125 | 90.9 | C (59.06) 58.91 | H (7.63) 7.75 | |
| Für C ₂₁ H ₂₉ NO ₈ S ₂ | | | | | |
| 54 | 134 - 136 | 91.2 | C (51.73) 51.88 | H (5.99) 5.95 | N (2.87) 2.96 |
| Für C ₂₄ H ₃₂ O ₉ S ₂ | | | | | |
| 55 | 88 - 89 | 91.5 | C (54.53) 54.48 | H (6.10) 6.02 | |
| Für C ₃₄ H ₃₆ O ₉ S ₂ | | | | | |
| 56 | 108 - 110 | 92.3 | C (62.56) 62.28 | H (5.56) 5.47 | |
| Für C ₂₀ H ₂₈ O ₆ S ₂ | | | | | |
| 57 | 118 - 119 | 90.6 | C (56.05) 56.23 | H (6.59) 6.39 | |
| Für C ₂₀ H ₂₈ O ₆ S ₂ · 1/2 H ₂ O | | | | | |
| 58 | 114 - 115 | 91.2 | C (54.90) 54.91 | H (6.68) 6.68 | |
| Für C ₂₃ H ₃₄ O ₇ S ₂ | | | | | |
| 60 | 114 - 116 | 92.0 | C (56.77) 56.89 | H (7.04) 6.91 | |
| Für C ₂₃ H ₃₄ O ₇ S ₂ | | | | | |
| 61 | | 91.2 | | | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

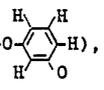
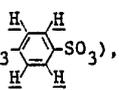
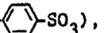
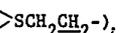
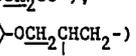
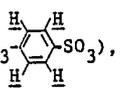
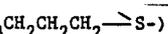
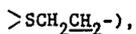
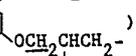
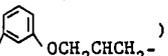
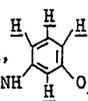
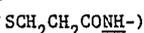
| Verb. Nr. | F _o (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse | oder | NMR |
|-----------|---------------------|--------------|------------------|------|---|
| 5 | | | | | |
| 61 | | | | | 6.3-7.3 (4H, ) |
| 10 | | | | | 7.10, 7.50 (4H, ) |
| 15 | | | | | 1.09 (3H, ) 2.28 (3H, ) 2.93 (6H, ) 2.7-3.1 (2H, ) 3.30 (3H, ) 4.06 (2H, ) 4.09 (2H, ) 5.1-5.4 (1H, ) 6.91, 7.50 (4H, ) 7.11, 7.50 (4H, ) 10.15 (1H, CONH) |
| 20 | | 92.7 | | | 0.94 (3H, ) 1.86 (3H, CH ₃ CO), 2.8-3.1 (2H, ) 2.99 (3H, ) 3.29 (3H, CH ₃ O-), 3.85 (2H, CH ₃ CONHCH ₂ CO-), 4.08 (2H, ) 5.0-5.3 (1H, ) 6.5-6.8, 7.0-7.4 (4H, ) 8.32 (1H, CH ₃ CONH), 10.22 (1H, ) |
| 25 | | | | | |
| 30 | | | | | |
| 35 | | | | | |
| 40 | | | | | |
| 45 | | | | | |
| 50 | | | | | |
| 55 | | | | | |
| 60 | | | | | |
| 64 | | | | | |
| 65 | | | | | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

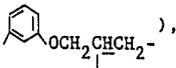
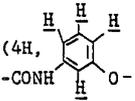
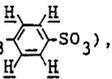
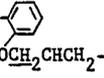
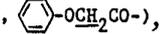
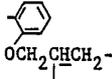
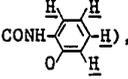
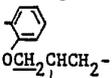
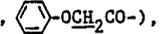
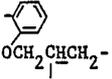
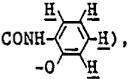
| Verb. No. | F _δ (C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|-----------|--------------------|---|---------------------------|
| 64 | 92.5 | 5.0-5.3 (1H, ) , | 5 |
| | | 6.5-6.8, 7.0-7.4 (4H, ) , | 10 |
| | | 7.12, 7.52 (4H, ) , | 15 |
| | | 8.35 (1H, CH_3CONH), | |
| | | 10.29 (1H, $\text{>SCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$) | |
| | | 0.93 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), | 20 |
| | | 1.11 (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{>S-}$), | |
| | | 3.02 (2H, $\text{>SCH}_2\text{CH}_2\text{-}$), | 25 |
| | | 4.0-4.3 (2H, ) , | |
| 65 | 90.2 | 4.82 (2H, ) , | 30 |
| | | 5.3-5.6 (1H, ) , | |
| | | 6.7-7.4 (5H, ) , | 35 |
| | | 6.7-7.2, 7.7-7.9 (4H, ) , | |
| | | 9.10 (1H, CONH) | 40 |
| | | 0.93 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), | 45 |
| | | 1.11 (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{>S-}$), | |
| | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | 50 |
| | | 2.96 (2H, $\text{>SCH}_2\text{CH}_2\text{-}$), | |
| | | 4.1-4.3 (2H, ) , | |
| 66 | 94.7 | 4.81 (2H, ) , | 55 |
| | | 5.2-5.6 (1H, ) , | |
| | | 6.7-7.4 (5H, ) , | 60 |
| | | 6.7-7.2, 7.7-7.9 (4H, ) , | |
| | | 7.11, 7.48 (4H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | 65 |
| | | 9.15 (1H, CONH) | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

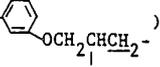
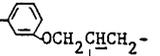
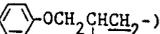
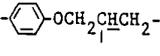
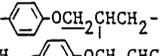
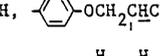
| Verb. No. | F _δ (C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|-----------|--------------------|---|---------------------------|
| | | 1.00 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{>S-}$), | |
| | | 2.20 (3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | |
| | | 2.90 (3H, $\text{CH}_3\text{>S-}$) | |
| | | 3.60 (2H, ) , | |
| 67 | 90.6 | 5.20 (1H, ) , | |
| | | 7.00, 7.30 (4H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | 15 |
| | | 7.0-7.6 (4H, ) , | 20 |
| | | 7.40 (10H, $2(\text{OCOCH}_2\text{-SO}_3)$), | |
| | | 10.05 (1H, CONH) | 25 |
| | | 0.88 (12H, $2((\text{CH}_3)_2\text{CH-})$), | |
| | | 1.30 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{>S-}$), | |
| | | 2.30 (3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | |
| | | 2.90 (3H, $\text{CH}_3\text{>S-}$), | |
| | | 3.8 (2H, ) , | |
| 68 | 91.0 | 5.20 (1H, ) , | 35 |
| | | 6.80, 7.40 (4H, ) , | |
| | | 7.20, 7.40 (4H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | |
| | | 9.80 (1H, CONH) | 40 |
| | | 1.24 (3H, $\text{CH}_3\text{CHCO-}$), | 45 |
| | | OH | |
| | | 1.35 (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{>S-}$), | |
| | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | |
| | | 2.3-2.6 (2H, $\text{>SCH}_2\text{CH}_2\text{-}$), | |
| | | 4.34 (2H, ) , | |
| 69 | 92.2 | 5.2-5.5 (1H, ) , | 55 |
| | | 6.8-7.6 (5H, ) , | |
| | | 6.86, 7.46 (4H, ) , | 60 |
| | | 7.10, 7.48 (4H, $\text{CH}_3\text{-SO}_3$), | |
| | | 9.68 (1H, -OCONH-), | 65 |
| | | 9.92 (1H, -CONH-) | |

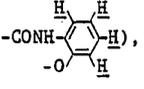
Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. No. | F (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|--|------------|---|--|
| 70 | 74 - 76 | 91.6 | 1.0-1.5 (9H, $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array}$), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$), |
| | | | 2.28 (3H, CH_3 - C_6H_4 - SO_3), |
| | | | 2.4-2.7 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), |
| | | | 3.1-4.2 (13H, $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array}$), C_6H_4 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$), |
| | | | C_6H_4 $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$ |
| | | | 6.5-7.6 (13H, CONH - C_6H_4 - O-), |
| | | | C_6H_4 , CH_3 - C_6H_4 - SO_3) |
| | | | 0.92 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $>\text{S-}$), |
| | | | 1.2-1.8 (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $>\text{S-}$), |
| | | | 2.0 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), |
| 2.88 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), | | | |
| 2.90 (3H, CH_3 $>\text{S-}$), | | | |
| 3.1-3.6 (4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $>\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), | | | |
| 71 | 92.0 | 3.7-5.0 (9H, C_6H_4 , $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$, $\text{OCH}_2\text{OCH}_2-$), | |
| 6.7-8.0 (14H, CONH - C_6H_4 - O- , C_6H_4 , $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$) | | | |
| 0.81 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), | | | |
| 2.20 (3H, CH_3 - C_6H_4 - SO_3), | | | |
| 2.90 (6H, CH_3 $>\text{S-}$), | | | |
| 3.30 (3H, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO-}$), | | | |
| 3.50 (2H, C_6H_4 , $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$) | | | |
| 72 | 74 - 76 | 95.2 | 5.20 (1H, C_6H_4 , $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$), |
| 6.5-7.5 (4H, CONH - C_6H_4 - O-), | | | |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. No. | F (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|-----------|--------------|--------------|--|
| 72 | | | 7.20, 7.40 (4H, C_6H_4 - SO_3), |
| 10 | | | 10.20 (2H, $-\text{CONH}$ - C_6H_4 , $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) |
| 73 | 112 - 114 | 92.0 | Für $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{S}_2$ C (55.43) H (6.51) N (2.59) 55.21 6.84 2.36 |
| 74 | | 90.4 | 1.10 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-}$), 2.28 (3H, CH_3 - C_6H_4 - SO_3), 2.93 (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{S-}$), 2.8-3.1 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), 3.4-3.7 (3H, C_6H_4 - $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$), |
| 30 | | | 6.90, 7.50 (4H, $-\text{CONH}$ - C_6H_4 - O-), |
| 35 | | | 7.12, 7.51 (4H, CH_3 - C_6H_4 - SO_3), |
| 40 | | | 10.14 (1H, CONH) |
| 75 | | 90.0 | 0.92 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ $>\text{S-}$), 2.59 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.93 (3H, CH_3 $>\text{S-}$), 3.9-4.4 (5H, C_6H_4 - $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$), |
| 45 | | | 6.7-8.0 (9H, $-\text{O}$ - C_6H_4 - H , C_6H_4 , $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2-$) |
| 50 | | | $-\text{CONH}$ - C_6H_4 - H), |
| 55 | | | 9.15 (1H, CONH) |
| 60 | | | 0.87 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), 1.03 (6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S-}$), 3.09 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), |
| 76 | | 90.2 | 3.8-4.2 (3H, C_6H_4 - $\text{OCH}_2\text{CH-}$) 6.7-7.2, 7.8-8.1 (4H, C_6H_4 , $-\text{CONH}$ - C_6H_4 - O-), |
| 65 | | | 9.32 (1H, CONH) |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Verb. No. | F. (°C) | Ausbeute (%) | Elementaranalyse oder NMR |
|-----------|------------|--------------|---|
| | | | 0.92 (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), |
| | | | 1.00 (6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2 \text{S}-$), |
| | | | 2.28 (3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), |
| | | | 3.10 (2H, $>\text{SCH}_2\text{CH}_2-$), |
| 77 | | 90.6 | 3.8-4.2 (3H, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 6.7-7.2, 7.8-8.1 (4H, ) 7.11, 7.52 (4H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$), 9.37 (1H, CONH) |

Im folgenden sind Beispiele von pharmazeutischen Zubereitungen aufgeführt, welche unter Verwendung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden.

Zubereitung 1: Tabletten

Aus der folgenden Zusammensetzung wurden Tabletten hergestellt (30 mg je Tablette).

| | |
|------------------------|--------|
| Verbindung 20 | 100 mg |
| Lactose | 47 mg |
| Maisstärke | 50 mg |
| kristalline Cellulose | 50 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 15 mg |
| Talkum | 2 mg |
| Magnesiumstearat | 2 mg |
| Äthylcellulose | 30 mg |
| Fettsäureglycerid | 2 mg |
| Titandioxyd | 2 mg |
| Total | 300 mg |

Zubereitung 2: Granulat

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Granulat-Zubereitung konfektioniert (1000 mg je Packung).

| | |
|------------------------|---------|
| Verbindung 19 | 200 mg |
| Mannit | 540 mg |
| Maisstärke | 100 mg |
| kristalline Cellulose | 100 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 50 mg |
| Talkum | 10 mg |
| Total | 1000 mg |

Zubereitung 3: Pulver

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine pulverförmige Zubereitung konfektioniert (1000 mg je Packung).

| | |
|------------------------|---------|
| Verbindung 7 | 200 mg |
| Mannit | 520 mg |
| Maisstärke | 100 mg |
| kristalline Cellulose | 100 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 70 mg |
| Talkum | 10 mg |
| Total | 1000 mg |

Zubereitung 4: Kapseln

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine eingekapselte Zubereitung konfektioniert (250 mg je Kapsel).

| | |
|-----------------------|--------|
| Verbindung 25 | 100 mg |
| Lactose | 50 mg |
| Maisstärke | 47 mg |
| kristalline Cellulose | 50 mg |
| Talkum | 2 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |
| Total | 250 mg |

25

Zubereitung 5: Sirup

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Menge von 100 ml eines Sirups hergestellt.

| | |
|----------------------------|--------|
| Verbindung 8 | 1 g |
| gereinigter weisser Zucker | 60 g |
| Äthyl-p-hydroxybenzoat | 5 mg |
| Butyl-p-hydroxybenzoat | 5 mg |
| Aromastoff | q.s. |
| Farbstoff | q.s. |
| gereinigtes Wasser | q.s. |
| Total | 100 ml |

45

Zubereitung 6: Injektionslösung

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Injektionslösung hergestellt (2 ml je Ampulle).

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Verbindung 4 | 100 mg |
| destilliertes Wasser für Injektionen | q.s. |
| Total | 2 ml |

50

Zubereitung 7: Suppositorien

Aus der folgenden Zusammensetzung wurden Suppositorien hergestellt (1500 mg je Stück).

| | |
|---|---------|
| Verbindung 32 | 100 mg |
| Fettsäureglycerid | 1400 mg |
| (unter dem Handelsnamen «Witepsol W-35» erhältliches Produkt der Dynamit Nobel AG, BRD) | |
| Total | 1500 mg |

65

Zubereitung 8: Inhalationsmittel

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Menge von 10 g eines Inhalationsmittels hergestellt.

| | |
|-----------------|--------------------------|
| Verbindung 10 | 100 mg |
| Sorbitmonooleat | 10 mg |
| Flon 12 | 9890 mg |
| Total | 10 g¹⁰ |

| | |
|-----------------------|---------------|
| Verbindung 46 | 100 mg |
| Lactose | 50 mg |
| Maisstärke | 47 mg |
| kristalline Cellulose | 50 mg |
| ⁵ Talkum | 2 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |
| Total | 250 mg |

Zubereitung 9: Tabletten

Aus der folgenden Zusammensetzung wurden Tabletten hergestellt (300 mg je Tablette).¹⁵

| | |
|------------------------|----------------------------|
| Verbindung 45 | 100 mg |
| Lactose | 47 mg ²⁰ |
| Maisstärke | 50 mg |
| kristalline Cellulose | 50 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 15 mg |
| Talkum | 2 mg |
| Magnesiumstearat | 2 mg ²⁵ |
| Äthylcellulose | 30 mg |
| Fettsäureglycerid | 2 mg |
| Titandioxyd | 2 mg |
| Total | 300 mg³⁰ |

Zubereitung 13: Sirup

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Menge von 100 ml eines Sirups hergestellt.

| | |
|----------------------------|---------------|
| Verbindung 42 | 1 g |
| gereinigter weisser Zucker | 60 g |
| Äthyl-p-hydroxybenzoat | 5 mg |
| Butyl-p-hydroxybenzoat | 5 mg |
| Aromastoff | q.s. |
| Färbemittel | q.s. |
| gereinigtes Wasser | q.s. |
| Total | 100 ml |

Zubereitung 14: Injektionslösung

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Injektionslösung (2 ml je Ampulle) hergestellt.

| | |
|---|-------------|
| Verbindung 48 | 100 mg |
| ⁵ destilliertes Wasser für Injektionen | q.s. |
| Total | 2 ml |

Zubereitung 10: Granulat

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde ein Granulat hergestellt (1000 mg je Packung).

| | |
|------------------------|----------------------|
| Verbindung 44 | 200 mg |
| Mannit | 540 mg ⁴⁰ |
| Maisstärke | 100 mg |
| kristalline Cellulose | 100 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 50 mg |
| Talkum | 10 mg ⁴⁵ |
| Total | 1000 mg |

Zubereitung 15: Suppositorien

Aus der folgenden Zusammensetzung wurden Suppositorien (1500 mg je Stück) hergestellt.

| | |
|---|----------------|
| Verbindung 47 | 100 mg |
| Fettsäureglycerid | 1400 mg |
| (unter dem Handelsnamen «Witepsol W-35» erhältliches Produkt der Dynamit Nobel AG, BRD) | |
| Total | 1500 mg |

Zubereitung 11: Pulver

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine pulverförmige Zubereitung hergestellt (1000 mg je Packung).

| | |
|------------------------|----------------------|
| Verbindung 51 | 200 mg ⁵⁵ |
| Mannit | 520 mg |
| Maisstärke | 100 mg |
| kristalline Cellulose | 100 mg |
| Hydroxypropylcellulose | 70 mg |
| Talkum | 10 mg ⁶⁰ |
| Total | 1000 mg |

Zubereitung 16: Inhalationsmittel

Aus der folgenden Zusammensetzung wurde eine Menge von 10 g eines Inhalationsmittels hergestellt.

| | |
|-----------------|-------------|
| Verbindung 60 | 100 mg |
| Sorbitmonooleat | 10 mg |
| Flon 12 | 9890 mg |
| Total | 10 g |

Zubereitung 12: Kapseln

Eine eingekapselte Zubereitung wurde aus der folgenden Zusammensetzung konfektioniert (250 mg je Kapsel).

⁶⁵ Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden zur Bestimmung der pharmakologischen Aktivität und der akuten Toxizität untersucht, wobei die folgenden Ergebnisse erhalten wurden.

1. Wirkung auf passive cutane Anaphylaxe (PCA)

Ein homocytotroper Antikörper zur Verwendung für diesen Versuch wurde nach der Methode von Tada et al. [Journal of Immunology 106 (1971), Seite 1002] durch Immunisierung einer Wister-Ratte mit DNP-As (ein durch Kuppeln einer Dinitrophenylgruppe an einen Extrakt von *Ascaris suum* hergestelltes Produkt) und mit Keuchhustenvakzine hergestellt. Ein den homocytotropen Antikörper enthaltendes Serum wurde an 4 Punkten des rasierten Rückens der männlichen Wister-Ratten mit einem Gewicht von 180 bis 200 g intracutan injiziert. 48 Stunden nach der Injektion wurde eine physiologische Kochsalzlösung, welche 2,0 mg DNP-As und 2,5 mg Evans Blue enthielt, verabreicht, um die Immunantwort einzuleiten, worauf den Ratten im Laufe von 30 Minuten bis zum Tode Blut entnommen wurde. Die Menge des ausfließenden Farbstoffes wurde nach der Methode von Katayama et al [Microbiology and Immunology 22 (1978), Seite 89] gemessen und die gemessenen Werte als Anzeige für PCA verwendet. Die vorliegenden Verbindungen wurden den Ratten eine Stunde vor der Antigenexposition verabreicht. Tabelle 3 zeigt die Resultate.

Tabelle 3

| Verbindung Nr. | Dosis (mg/kg) | PCA-Hemmung (%) |
|----------------|---------------|-----------------|
| 4 | 50 | 48,8 |
| 7 | 100 | 57,0 |
| 8 | 20 | 57,0 |
| 10 | 100 | 47,0 |
| 17 | 100 | 47,0 |
| 18 | 100 | 34,0 |
| 19 | 10 | 51,6 |
| 20 | 50 | 35,1 |
| 25 | 100 | 63,6 |
| 29 | 50 | 46,2 |
| 32 | 10 | 47,0 |
| 40 | 200 | 53,2 |
| 42 | 200 | 58,4 |
| 44 | 200 | 57,0 |
| 45 | 200 | 59,0 |
| 46 | 100 | 64,8 |
| 47 | 50 | 39,2 |
| 48 | 20 | 48,0 |
| 49 | 20 | 42,5 |
| 51 | 100 | 56,7 |

| Verbindung Nr. | Dosis (mg/kg) | PCA-Hemmung (%) |
|----------------|---------------|-----------------|
| 52 | 100 | 53,3 |
| 54 | 20 | 51,8 |
| 55 | 50 | 55,2 |
| 56 | 100 | 44,7 |

2. Versuch zur Bestimmung der akuten Toxizität

Es wurden männliche ddy-Mäuse mit einem Gewicht von 20 g verwendet. Eine Lösung der Verbindung in physiologischer Kochsalzlösung wurde intraperitoneal injiziert. Die letale Dosis für 50% der Mäuse wurde mit Hilfe der aufwärts/abwärts-Methode bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

| Verbindung Nr. | LD ₅₀ (mg/kg) |
|----------------|--------------------------|
| 4 | 1040 |
| 7 | 359 |
| 8 | 254 |
| 10 | 171 |
| 17 | 93,6 |
| 18 | 112,5 |
| 19 | 254 |
| 20 | 179 |
| 25 | 233 |
| 29 | 75,2 |
| 32 | 366 |
| 40 | 283 |
| 42 | 231 |
| 44 | 352 |
| 45 | 302 |
| 47 | 293 |
| 48 | 302 |
| 49 | 221 |
| 51 | 150,5 |
| 52 | 132 |
| 54 | 327 |
| 55 | 291 |
| 56 | 85 |