



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 655 098 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 C 143/68  
A 61 K 31/255

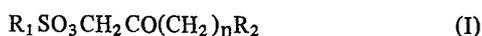
**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 599/81</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 29.01.1981</p> <p>㉓ Priorität(en): 31.01.1980 JP 55-11214 11.07.1980 JP 55-95299 30.09.1980 JP 55-137026 19.12.1980 JP 55-180852</p> <p>㉔ Patent erteilt: 27.03.1986</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 27.03.1986</p>	<p>㉗ Inhaber: Taiho Pharmaceutical Company, Limited, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)</p> <p>㉘ Erfinder: Fujii, Setsuro, Toyonaka-shi/Osaka (JP) Hamakawa, Toshihiro, Naruto-shi/Tokushima-ken (JP) Ogawa, Kazuo, Myozai-gun/Tokushima-ken (JP) Muranaka, Yoshiyuki, Tokushima-shi/Tokushima-ken (JP) Hashimoto, Sadao, Itano-gun/Tokushima-ken (JP)</p> <p>㉙ Vertreter: Dr. A. R. Egli &amp; Co., Patentanwälte, Zürich</p>
---	---

⑤④ Sulfonatderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie pharmazeutische Mittel, dieselben enthaltend.

⑤⑦ Die neuen Sulfonatderivate der Formel (I)

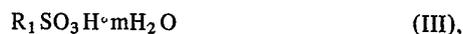


mit  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  gemäss Patentanspruch 1 zeigen inhibierende Aktivitäten gegenüber Esterasen und Chymotrypsin. Sie stellen deshalb wirksame antilipämische, antiinflammatorische sowie immunitätskontrollierende Mittel dar.

Zur Herstellung eines Sulfonatderivates der Formel (I) wird beispielsweise eine Verbindung der Formel (II)



umgesetzt mit einer Sulfonsäureverbindung der Formel (III)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  wie oben definiert sind und in der  $m$  für 0, 1 oder 2 steht, oder beispielsweise eine Verbindung der Formel (IV)



umgesetzt mit einem Metallsalz einer Sulfonsäure der Formel (V)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  wie oben definiert sind und in der  $X$  für Halogen steht.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Sulfonatderivat der Formel (I)



in der

$R_1$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Aralkyl, Cycloalkyl oder Aryl, substituiert oder nicht mit Alkyl von 1 bis 12 C-Atomen, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxyl, Carboxyl, Acetamino, Nitro oder Äthylendioxymethyl,

$R_2$  für Alkyl mit 1 bis 15 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 15 C-Atomen, Halogen, Hydroxyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Acyloxy, Carbobenzoxyamino, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, cyclischer Alkyläther mit 2 bis 5 C-Atomen, cyclischer Alkenyläther mit 2 bis 5 C-Atomen oder Aryl, substituiert oder nicht mit Niederalkyl und  $n$  für 0 oder einer ganzen Zahl von 1 bis 6 stehen.

2. Sulfonatderivat gemäss Patentanspruch 1 als antilipämischer Wirkstoff.

3. Sulfonatderivat gemäss Patentanspruch 1 als antiinflammatorischer Wirkstoff.

4. Sulfonatderivat gemäss Patentanspruch 1 als immunitätskontrollierender Wirkstoff.

5. Sulfonatderivat gemäss Patentanspruch 1, in dem  $R_1$  für Phenyl, substituiert mit Alkyl von 1 bis 12 C-Atomen, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxyl, Carboxyl, Acetamino, Nitro oder Äthylendioxymethyl steht.

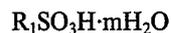
6. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonderivates der Formel (I)



dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (II)



umgesetzt wird mit einer Sulfonsäureverbindung der Formel (III)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  wie oben definiert sind und in der  $m$  für 0, 1 oder 2 steht.

7. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonatderivates der Formel (I)



dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (IV)



umgesetzt wird mit einem Metallsalz einer Sulfonsäure der Formel (V)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  wie oben definiert sind und in der  $X$  für Halogen steht.

8. Verfahren gemäss Patentanspruch 7, in dem das Metallsalz ein Na-, K-, Mg-, Fe-, Pb-, Cu- oder Ag-Salz ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonatderivates der Formel (Ia)



2

dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (VI)



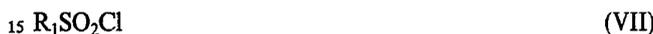
5

hydrolysiert wird, wobei  $R_1$  und  $n$  wie oben definiert sind.

10. Verfahren zur Herstellung eines Sulfonatderivates der Formel (I)



worin  $R_2$  nicht Hydroxyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Sulfonylchloridverbindung der Formel (VII)



umgesetzt wird mit einem Ketoalkohol der Formel (VIII)



20

in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  wie oben definiert sind, mit der Massnahme, dass  $R_2$  nicht Hydroxyl ist.

11. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend als Wirkstoff, ein Sulfonatderivat der Formel (I).

25

Diese Erfindung betrifft neue Sulfonatderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie pharmazeutische Mittel, die genannten Verbindungen enthaltend.

Die neuen Sulfonatderivate gemäss der vorliegenden Erfindung werden dargestellt durch die Formel (I):



35

In der Formel stehen  $R_1$  für Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Aralkyl, Cycloalkyl oder Aryl, substituiert oder nicht mit Alkyl von 1 bis 12 C-Atomen, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxyl, Carboxyl, Acetamino, Nitro oder Äthylendioxymethyl,  $R_2$  für Alkyl mit 1 bis 15 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 15 C-Atomen, Halogen, Hydroxyl, Niederalkoxy, Niederalkoxycarbonyl, Acyloxy, Carbobenzoxyamino, Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, cyclischer Alkyläther mit 2 bis 5 C-Atomen, cyclischer Alkenyläther mit 2 bis 5 C-Atomen oder Aryl, substituiert oder nicht mit Niederalkyl und  $n$  für 0 oder einer ganzen Zahl von 1 bis 6.

Beispiele der Gruppen, die in Formel (I) durch  $R_1$  umfasst werden sind: Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl; Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 C-Atomen wie Äthoxymethyl, Methoxyäthyl, Äthoxypropyl oder Methoxybutyl; Aralkyl mit 7 bis 10 C-Atomen wie Benzyl, Phenäthyl oder Phenylpropyl, wobei Benzyl und Phenäthyl substituiert sein können mit Äthyl oder ähnlichen; Cycloalkyl mit 5 bis 8 C-Atomen wie Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cyclooctyl und Arylgruppen wie Phenyl und Naphthyl, die beispielsweise substituiert sein können mit Alkyl von 1 bis 12 C-Atomen wie Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl oder Dodecyl, mit Niederalkoxygruppen von 1 bis 6 C-Atomen wie Methoxy, Äthoxy und Hexyloxy und mit Halogen, nämlich Fluor, Chlor, Brom und Jod zusätzlich zu den oben beschriebenen.

Beispiele für die durch  $R_2$  in Formel (I) umfassten Gruppen sind: Alkyl mit 1 bis 15 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Dodecyl oder Pentadecyl; Alkenyl mit 2 bis 15 C-Atomen wie Vinyl, Allyl, Propenyl, Butenyl, Decenyl oder Tetradecenyl; Halogen, nämlich Fluor, Chlor, Brom und Jod; Niederalkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen wie Methoxy oder Äthoxy, Niederalkoxycarbonylgruppen mit 2

bis 6 C-Atomen wie Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Pentyloxycarbonyl; Acyloxy mit 2 bis 6 C-Atomen wie Acetyloxy, Propanoyloxy, Butyryloxy oder Valeryloxy; Cycloalkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, nämlich Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; cyclische Alkyläther wie Tetrahydrofuranlyl oder Tetrahydropyranlyl; cyclische Alkenyläther wie 2,3-Dihydrofuranlyl, 2,5-Dihydrofuranlyl, Furanyl, 3,4-Dihydro-2H-pyranlyl, 3,6-Dihydro-2H-pyranlyl, 2H-pyranlyl, 4H-pyranlyl; und Aryl wie Phenyl und Naphthyl, die beispielsweise substituiert sein können mit Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen. R<sub>2</sub> steht auch für die weiteren im Patentanspruch spezifizierten Reste wie beispielsweise Hydroxyl.

Die neuen, erfindungsgemässen Verbindungen zeigen Inhibierungsaktivitäten gegenüber Esterase und Chymotrypsin; sie sind deshalb wirkungsvoll, beispielsweise als antilipämische, als antiinflammatorische und als immunitätskontrollierende Mittel.

Die Verbindungen der Formel (I) können durch die folgenden Verfahren erhalten werden:

#### Verfahren A

Eine Verbindung der Formel (II)



(II),

in der R<sub>2</sub> und n wie im Patentanspruch 1 definiert sind, wird mit einer Sulfonsäureverbindung der Formel (III)



(III),

in der R<sub>1</sub> wie oben definiert ist und in der m 0, 1 oder 2 ist, umgesetzt.

#### Verfahren B

Eine Verbindung der Formel (IV)



(IV),

in der X Fluor, Chlor, Brom oder Jod ist und in der R<sub>2</sub> und n wie oben definiert sind, wird mit einem Metallsalz einer Sulfonsäure der Formel (V)



(V),

in der R<sub>1</sub> wie oben definiert ist, umgesetzt. Beispiele der genannten Metallsalze sind Na-, K-, Mg-, Fe-, Pb-, Cu- und Ag-Salze.

Die Umsetzung gemäss dem Verfahren A wird normalerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt. Das Lösungsmittel ist insofern nicht kritisch, als es an der Reaktion nicht teilnimmt. Beispiele für Lösungsmittel, die in der genannten Umsetzung eingesetzt werden können, sind: Dimethyläther, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan und ähnliche Äther, Acetanitril, Chloroform, Dichlormethan und ähnliche nicht-protonische Lösungsmittel, Petroläther, Ligroin usw.

Die Verbindung der Formel (II) und die Sulfonsäureverbindungen der Formel (III) werden normalerweise und bevorzugterweise im Verhältnis von mindestens einem Mol der Verbindung der Formel (III) auf ein Mol der Verbindung der Formel (II) eingesetzt. Die Reaktion verläuft genügend rasch bei Temperaturen zwischen -10 und ungefähr +60 °C, bevorzugte Reaktionstemperaturen sind diejenigen zwischen 0 °C und Raumtemperatur. Verbindungen der Formel (II), die in der oben genannten Umsetzung eingesetzt werden können, und die zum Teil bekannt und zum Teil neu sind, können aus den entsprechenden Säurechloriden und Diazomethan mittels der folgenden, bekannten Reaktion erhalten werden:

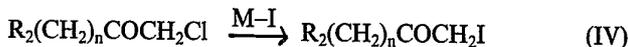


In den obigen Formeln sind R<sub>2</sub> und n gleich definiert, wie im vorangehenden Patentanspruch (I).

Die Reaktion des Säurechlorids mit dem Diazomethan wird normalerweise in einem Lösungsmittel ausgeführt. Beispiele solcher Lösungsmittel sind diejenigen, die schon für die Umsetzung zwischen den Verbindungen der Formel (II) und den Verbindungen der Formel (III) angegeben sind. Das Säurechlorid und das Diazomethan werden vorteilhafterweise im Molverhältnis von mindestens 2 Molen Diazomethan auf ein Mol Säurechlorid eingesetzt. Die Reaktion verläuft genügend rasch bei Temperaturen zwischen ungefähr -10 °C bis Raumtemperatur. Die Verbindung der Formel (II), die durch die genannte Reaktion erhalten wird, kann durch bekannte Trennmethode isoliert werden. Beispiele solcher Methoden sind Rekristallisation oder Chromatographie. Die Verbindung der Formel (II) kann jedoch schon nach der Umsetzung aus dem Säurechlorid in der erhaltenen Mischung ohne vorhergehende Isolation eingesetzt werden.

Die Reaktion gemäss Verfahren B wird in Anwesenheit oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind all diejenigen, die die Reaktion nicht beeinflussen und daran nicht teilnehmen. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Methanol, Äthanol und ähnliche niedere Alkohole, Aceton, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und ähnliche, polare Lösungsmittel. Die Verbindungen der Formeln (IV) und (V) werden bevorzugterweise in äquimolaren Mengen eingesetzt. Die Reaktion verläuft genügend rasch bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels.

Verbindungen der Formel (IV) für das Verfahren B sind zum Teil bekannt und zum Teil neu. Sie können beispielsweise durch die folgende Umsetzung erhalten werden:



In der obigen Reaktionsdarstellung steht R<sub>2</sub> für die gleichen Substituenten wie im Patentanspruch 1 und M für ein Alkalimetall. Die obige Reaktion wird in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt. Lösungsmittel, die in der genannten Reaktion eingesetzt werden können, sind all diejenigen, die nicht an der Reaktion teilnehmen oder sie irgendwie sonst beeinflussen. Beispiele dafür sind Methanol, Äthanol oder ähnliche niedere Alkohole, Tetrahydrofuran, Dioxan und ähnliche, polare Lösungsmittel, aber auch Aceton usw. Die Verbindungen in der obigen Reaktion werden vorteilhafterweise in äquimolaren Mengen eingesetzt. Die Reaktion wird normalerweise bei Temperaturen zwischen 0 °C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels ausgeführt. Bevorzugt werden Temperaturen zwischen Raumtemperatur und ungefähr 60 °C. Die erhaltene Verbindung der Formel (IV) wird als Ausgangsverbindung in einem der erfindungsgemässen Verfahren eingesetzt. Sie kann sowohl aus dem oben erhaltenen Reaktionsgemisch isoliert werden wie auch im gleichen Gemisch gleich weiter umgesetzt werden.

Die neuen, erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel (I) aus den Verfahren A und B können mittels üblicher Methoden isoliert werden. Beispiele für solche Methoden sind Kolonnenchromatographie, Rekristallisation und Vakuumdestillation. Unter den erfindungsgemäss erhaltenen Sulfonatderivaten können diejenigen, in denen R<sub>2</sub> für Acyloxy steht, falls gewünscht weiter umgesetzt werden. Mittels Hydrolyse der Verbindungen, z.B. in Anwesenheit eines Säurekatalysators, werden die entsprechenden Verbindungen mit R<sub>2</sub> Hydroxyl erhalten. Diese Umsetzung wird normalerweise in einem Lösungsmittel ausgeführt. Alle diejenigen Lö-



gelben, öligen 1-Diazo-2-pentanon, was einer Ausbeute von 97,8% entspricht.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 112

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.18 s (2H), 2.22 t (2H), 1.80–1.32 m (2H), 0.88 t (3H)

1,1 g 1-Diazo-2-pentanon werden in 30 ml Äther gelöst. Zur Lösung werden dann langsam und bei Raumtemperatur 1,6 g Äthansulfonsäure gegeben. Die Mischung wird so lange gerührt, bis kein Stickstoff mehr austritt. Nach der Reaktion wird die Ätherphase mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum abdestilliert, um so das Lösungsmittel zu entfernen. Der ölige Rückstand wird mittels Kolonnenchromatographie gereinigt. Die Kolonne ist mit Silikagel gefüllt; entwickelt wird mit Chloroform. Erhalten wird 1,0 g 2-Oxopentyläthansulfonat (Verbindung 1) in Form eines farblosen, durchscheinenden Öls. Die Ausbeute beträgt demnach 52,6%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 194

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.70 s (2H), 3.22 q (2H), 2.42 t (2H), 1.90–1.40 m (2H), 1.44 t (3H), 0.92 t (3H)

#### Beispiel 2

Die Verbindungen 2 bis 5 werden analog hergestellt, wie die Verbindung 1 im vorhergehenden Beispiel 1.

#### Beispiel 3

1,2 g 1-Diazo-2-pentanon werden in 50 ml Äther gelöst. Zur Lösung werden dann langsam und bei Raumtemperatur 2,3 g Benzolsulfonsäuremonohydrat zugegeben. Dann wird analog dem Beispiel 1 verfahren und es werden schliesslich 2,0 g 2-Oxopentylbenzolsulfonat in Form eines farblosen, durchscheinenden Öls (Verbindung 6) erhalten. Die Ausbeute beträgt demnach 77,2%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 242

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–8.00 m (5H), 4.49 s (2H), 2.42 t (2H), 1.80–1.32 m (2H), 0.87 t (3H)

#### Beispiel 4

Die Verbindungen 7 bis 14 werden analog hergestellt, wie die Verbindung 6 im Beispiel 3.

#### Beispiel 5

1,0 g 1-Diazo-2-pentanon werden in 50 ml Chloroform gelöst. Zur Lösung werden langsam 2,2 g o-Toluolsulfonsäure gegeben. Dann wird gleich verfahren wie im Beispiel 1. Erhalten werden so schliesslich 1,37 g 2-Oxopentyl-o-toluolsulfonat in Form eines durchscheinenden, farblosen Öls (Verbindung 29). Die Ausbeute betrug demnach 59,9%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 256

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 d (1H), 7.70–7.20 m (3H), 4.49 s (2H), 2.68 s (3H), 2.46 t (2H), 1.80–1.40 m (2H) 0.90 t (3H)

#### Beispiel 6

Die Verbindungen 26 bis 28 und 30 bis 33 werden analog hergestellt wie die Verbindung 29 im Beispiel 5.

#### Beispiel 7

1 g 1-Diazo-2-hexanon wird in 50 ml Äther aufgelöst. Die Lösung wird dann langsam und bei Raumtemperatur mit 2,5 g p-Methoxybenzolsulfonsäure versetzt. Dann wird weiter verfahren wie im Beispiel 1. Erhalten werden schliesslich 1,6 g 2-Oxohexyl-p-methoxybenzolsulfonat in Form eines

farblosen, durchscheinenden Öls (Verbindung 35). Die Ausbeute beträgt demnach 70,3%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 286

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 d (2H), 6.97 d (2H), 4.44 s (2H), 3.82 s (3H), 2.42 t (2H), 1.70–1.00 m (4H), 0.81 t (3H)

#### Beispiel 8

Die Verbindungen 34 und 36 bis 42 werden gleich hergestellt wie die Verbindung 35.

#### Beispiel 9

1 g 1-Diazo-2-octanon wird in 30 ml Dioxan aufgelöst. Die Lösung wird dann langsam und bei Raumtemperatur mit 2,0 g p-Äthoxybenzolsulfonsäure versetzt. Die Mischung wird dann so lang gerührt, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Dann wird die Reaktionsmischung unter Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird mit 50 ml Äther extrahiert, die Ätherphase mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das getrocknete Produkt wird im Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Erhalten wird ein öliges Produkt, welches über Kolonnenchromatographie gereinigt wird. Die Kolonne ist mit Silicagel gefüllt; entwickelt wird mit Chloroform. Erhalten werden so schliesslich 1,26 g 2-Oxooctyl-p-äthoxybenzolsulfonat (Verbindung 46). Die Verbindung wies einen Schmelzpunkt von 38 bis 39 °C auf; die Ausbeute betrug 59,0%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 328

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 d (2H), 6.95 d (2H), 4.44 s (2H), 4.06 q (2H), 2.44 t (2H), 1.60–1.10 m (8H), 0.82 t (3H)

#### Beispiel 10

Die Verbindungen 47 bis 58 wurden analog hergestellt wie die Verbindung 46 im Beispiel 9.

#### Beispiel 11

1,2 g 1-Diazo-2-undecanon werden in 50 ml Äther gelöst. Dann werden langsam und unter Raumtemperatur 1,6 g p-Chlorbenzolsulfonsäure zur Ätherlösung gegeben. Die Mischung wird gerührt, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Nun wird die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen und die Ätherphase anschliessend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nun wird im Vakuum abdestilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther rekristallisiert. Erhalten werden so 1,62 g 2-Oxoundecyl-p-chlorbenzolsulfonat (Verbindung 68) mit einem Schmelzpunkt von 51 bis 51,5 °C. Die Ausbeute beträgt 75,3%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 360

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.81 d (2H), 7.46 d (2H), 4.50 s (2H), 2.40 t (2H), 1.70–1.05 m (14H), 0.82 t (3H)

Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für $C_{17}H_{25}ClSO_4$ :	56.58	6.99
Gefunden	56.37	7.29

#### Beispiel 12

Die Verbindungen 64 bis 67, 69 und 70 werden analog hergestellt wie die Verbindung 68 im Beispiel 11.

#### Beispiel 13

1 g 1-Diazo-2-nonanon wird in 30 ml Äther aufgelöst. Zur Ätherlösung werden langsam und bei Raumtemperatur 2,0 g 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäuredihydrat gegeben.

Dann wird analog weiter verfahren wie im Beispiel 1. Erhalten werden so schliesslich 1,4 g 2-Oxononanyl-2,4,6-trimethylbenzolsulfonat in Form eines farblosen, durchscheinenden Öls (Verbindung 77). Die Ausbeute beträgt demnach 69,0%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 340

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.93 s (2H), 4.38 s (2H), 2.56 s (6H), 2.46 t (2H), 2.25 s (3H), 2.78–1.00 m (10H), 0.82 t (3H)

#### Beispiel 14

Die Verbindungen 78 bis 88 werden analog hergestellt wie die Verbindung 77 im Beispiel 13.

#### Beispiel 15

1,0 g 1-Diazo-2-pentanone wird mit 2,3 g 2,3,4,6-Tetramethylbenzolsulfonsäure in 30 ml Äther so lange umgesetzt, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Die Reaktionsmischung wird dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum destilliert, um den Äther zu entfernen. Der Rückstand wird aus Äthanol/Wasser rekristallisiert, bei 1,6 g 2-Oxopentyl-2,3,4,6-tetramethylbenzolsulfonat (Verbindung 95) mit einem Schmelzpunkt von 49 bis 50 °C erhalten werden. Die Ausbeute beträgt 60,0%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 298

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.94 s (1H), 4.38 s (2H), 2.55 s (6H), 2.44 t (2H), 2.24 s (3H), 2.16 s (3H), 1.77–1.35 m (2H), 0.85 t (3H)

#### Beispiel 16

Die Verbindungen 93, 94 und 96 bis 113 werden analog hergestellt wie die Verbindung 95 im Beispiel 15.

#### Beispiel 17

1,2 g 1-Chlor-2-pentanone werden in 50 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren und bei Raumtemperatur 1,7 g Kaliumjodid gegeben. Die Zugabe dauert 5 Stunden. Dann wird die Lösung weiter mit 2,8 g Silber-p-toluolsulfonat versetzt, wonach die Mischung bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt wird. Unlösliches Material wird abfiltriert und die Reaktionslösung wird unter Vakuum aufkonzentriert. Der resultierende ölige Rückstand wird über Kolonnenchromatographie gereinigt. Die Kolonne ist mit Silikagel gefüllt. Entwickelt wird mit Chloroform. Erhalten werden so 2,04 g 2-Oxopentyl-p-toluolsulfonat (Verbindung 16) mit Schmelzpunkt 33 bis 35 °C. Die Ausbeute beträgt 80%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 256

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 d (2H), 7.31 d (2H), 4.43 s (2H), 2.41 s (3H), 2.41 t (2H), 1.80–1.30 m (2H), 0.82 t (3H)

#### Beispiel 18

Die Verbindungen 15 und 17 bis 25 werden analog hergestellt wie die Verbindung 16 im Beispiel 17.

#### Beispiel 19

3,2 g 1-Iodo-2-heptanon werden zusammen mit 3,2 Silber-p-Äthoxybenzolsulfonat gelöst wie im Beispiel 17. Dann wird analog verfahren wie im Beispiel 17 und man erhält schliesslich 2,3 g 2-Oxoheptyl-p-äthoxybenzolsulfonat (Verbindung 45) mit Schmelzpunkt 35 bis 35,5 °C. Die Ausbeute beträgt 73,2%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 314

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 d (2H), 6.96 d (2H), 4.42 s (2H), 4.06 q (2H), 2.42 t (2H), 1.90–1.04 m (6H), 1.40 t (3H), 0.82 t (3H)

#### Beispiel 20

Die Verbindungen 43 und 44 werden analog dem Verfahren für die Herstellung der Verbindung im Beispiel hergestellt.

#### Beispiel 21

1,2 g 1-Chlor-2-pentanone werden in 50 ml Aceton gelöst. Zur Lösung werden unter Rühren und bei Raumtemperatur 1,7 g Kaliumjodid gegeben. Dann wird die Lösung 5 Stunden lang gerührt. Anschliessend wird die gleiche Lösung mit 2,9 g Silber-p-hydroxybenzolsulfonat versetzt und dann, wiederum bei Raumtemperatur 12 Stunden lang weiter gerührt. Unlösliches Material wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Das Konzentrat wird dann mit 100 ml Chloroform extrahiert, das Extrakt mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das getrocknete Produkt wird im Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wird aus Äthanol/Wasser rekristallisiert. Man erhält so 1,8 g 2-Oxopentyl-p-hydroxybenzolsulfonat (Verbindung 59) mit einem Schmelzpunkt von 85 bis 78 °C. Die Ausbeute beträgt 70%.

Analysenresultate:

Massenspektrum: ( $M^+$ ): 258

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.65 d (2H), 6.82 d (2H), 4.45 s (2H), 2.40 t (2H), 1.80–1.30 m (2H), 0.82 t (3H), 6.80–7.50 b (25) (1H)

#### Beispiel 22

Die Verbindungen 60 bis 63 werden analog hergestellt wie die Verbindung 59 im Beispiel 21.

#### Beispiel 23

6,0 g 1-Chlor-2-pentanone werden in 100 ml Aceton gelöst. Zur Lösung werden dann 8,0 g Kaliumjodid gegeben und die Lösung wird anschliessend 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Unlösliches Material wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Das Konzentrat wird mit 100 ml Äther extrahiert, mit einer Natriumthiosulfatlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das getrocknete Produkt wird im Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Erhalten wird ein öliges Produkt, welches anschliessend nochmals im Vakuum destilliert wird. Schliesslich erhält man 6,0 g 1-Iodo-2-pentanone mit einem Schmelzpunkt von 96 bis 98 °C bei 24 bis 25 mm Hg. Dies entspricht einer Ausbeute von 54,3%.

Analysenresultate:

Massenspektrum ( $M^+$ ): 222

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.80 s (2H), 2.70 t (2H), 1.65 q (2H), 0.92 t (3H)

0,4 g 1-Iodo-2-pentanone werden in 30 ml Acetonitril gelöst. Die Lösung wird mit 0,7 g Silber-2,4,6-trimethylbenzolsulfonat versetzt. Dann wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 40 Stunden lang gerührt. Unlösliches wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum aufkonzentriert. Man erhält ein öliges Produkt, welches mit 50 ml Äther extrahiert wird. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das getrocknete Produkt wird im Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Man erhält einen Rückstand, der aus Äthanol/Wasser rekristallisiert wird. Schliesslich werden 0,5 g 2-Oxopentyl-2,4,6-trimethylbenzolsulfonat erhalten (Verbindung 73) mit einem Schmelzpunkt von 57,5 bis 58,5 °C. Die Ausbeute beträgt demnach 94,0%.

Analysenresultate:

Massenspektrum ( $M^+$ ): 284

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.89 s (2H), 4.36 s (2H), 2.60 s (6H), 2.48 t (2H), 2.30 s (3H), 1.80–1.32 m (2H), 0.89 t (3H)  
Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> SO <sub>4</sub> :	59.13	7.09
Gefunden:	58.95	7.37

*Beispiel 24*

Die Verbindungen 71, 72 und 74 bis 76 werden analog hergestellt wie die Verbindung 73 im Beispiel 23.

*Beispiel 25*

2,3 g 1-Chlor-2-dodecanon werden in 100 ml Aceton gelöst. Die Lösung wird dann in 1,7 g Kaliumjodid versetzt und anschließend 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3,3 g Silber-2,3,5,6-tetramethylbenzolsulfonat wird die Mischung weiter gerührt und zwar 10 Stunden lang bei 40 °C. Dann wird die Reaktionsmischung weiter behandelt wie im Beispiel 17. Erhalten werden so 2,8 g 2-Oxodecyl-2,3,5,6-tetramethylbenzolsulfonat (Verbindung 92) mit dem Schmelzpunkt 36 bis 37,5 °C. Die Ausbeute beträgt 71,5%.

Analysenresultate:

Massenspektrum (M<sup>+</sup>): 396

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.18 s (1H), 4.40 s (2H), 2.50 s (6H), 2.24 s (6H), 2.48 t (2H), 1.80–1.00 m (16H), 0.84 t (3H)

*Beispiel 26*

Die Verbindungen 89 bis 91 werden analog hergestellt wie die Verbindung 92 im Beispiel 25.

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Verbindungen 1 bis 162 als typische Vertreter der erfindungsgemässen Sulfonatderivate der Formel (I). In der Tabelle stehen MS für Massenspektrum. Die NMR-Werte sind δ (ppm)-Werte, gemessen in CDCl<sub>3</sub>, mit Ausnahme der Verbindung 103, die in Dimethylformamid-d<sub>6</sub> gemessen wurde.

Die obigen Verbindungen wurden auch im Hinblick auf ihre antilipämische Wirkung und auf ihre akute Toxizität untersucht. Die entsprechenden Resultate sind ebenfalls in der Tabelle 1 angeführt. In der Kolonne des antilipämischen Effekts bedeuten Werte mit einem Sternchen solche, die durch orale Verabreichung von 200 mg/kg erhalten wurden und Werte ohne Sternchen die Wirksamkeit der Verbindungen bei oralen Verabreichungen von 100 mg/kg. In der gleichen Kolonne steht TG für Prozent Triglyceridinhibition und CS für Prozent Cholesterolinhibition.

1. Messung des antilipämischen Effektes:

Sieben Wochen alte männliche Wistarratten von 200 bis 220 g Lebensgewicht werden verwendet, wobei jede Gruppe 5 Tiere hatte.

Von jeder erfindungsgemässen Verbindung werden 100, bzw. 200 mg in 100 ml einer Mischung aus Olivenöl und Cholesterol mit 15% Cholesterol gelöst. Die die Verbindung enthaltende Mischung wird den Ratten oral verabreicht in einer Menge von 100 ml/kg. 2 oder 8 Stunden nachher werden dem Tier unter Anästhesie 6 ml Blut entnommen mit einer Heparin enthaltenden Spritze. Das Blut wird dann bei 5 °C und bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, um das Plasma zu erhalten. Im Plasma der Probe nach 2 Stunden wird der Triglyceridgehalt und in demjenigen der Probe nach 8 Stunden wird der gesamte Cholesterolgehalt bestimmt. Diese Bestimmungen werden mit der Messvorrichtung Triglycerides-B Test Wako der Firma Wako Junyaku Co., Ltd., Japan und mit der Vorrichtung Cholesterol Test Wako der gleichen Firma ausgeführt. Eine Olivenöl-Cholesterolmischung der gleichen Zusammensetzung, jedoch ohne Wirkstoff, wird einer Versuchsgruppe gegeben und eine Kontrollgruppe erhält gar keine Zusätze. Auch bei diesen Vergleichsgruppen werden Triglycerid- und Cholesterolgehalte im Blut bestimmt.

Die prozentuale Hyperlipidämieinhibition, die durch die verschiedenen Verbindungen erreicht werden, werden berechnet aus:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{A-C}{A-B} \times 100$$

in der A Triglycerid- bzw. Cholesterol-Gehalt der Kontrollgruppe, B der Triglycerid- bzw. Cholesterol-Gehalt der Normalgruppe und C der Triglycerid- bzw. Cholesterol-Gehalt derjenigen Gruppe bedeutet, welche die erfindungsgemässen Verbindungen einnehmen.

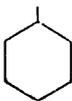
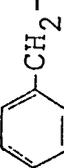
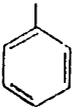
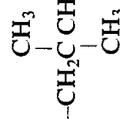
Die Resultate sind ebenfalls, wie gesagt, in Tabelle 1 dargestellt.

2. Messung der akuten Toxizität:

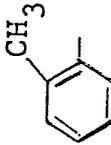
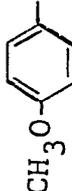
Sechs Wochen alte männliche Wistarratten mit Lebensgewicht von 180 bis 200 g werden verwendet, und zwar je 5 Tiere in einer Gruppe. Jede Verbindung wird in einer 30%-igen wässrigen Lösung von Polyäthylenglycol 6000 suspendiert und den Ratten verabreicht. Die entsprechenden Dosierungen sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt. Die Tiere werden dann auf Vergiftungseigenschaften, Körpergewicht und Überleben untersucht, um so die LD<sub>50</sub>-Werte zu bestimmen.

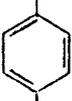
Tabelle 1

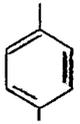
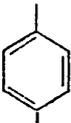
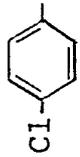
R<sub>1</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COR<sub>2</sub>

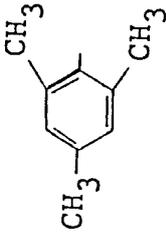
Verbin- dung No.	A	B	C	D	E	F	G	H		I
								a	b	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Schmelz- punkt (°C)	Ausbeute (%)	NMR -SO <sub>3</sub> CHCO-	Massen- spektrum (M <sup>+</sup> )	Antilipämischer Effekt (%)	TG	CS	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Öl	52.6	4.70	194	92	89	> 1000	
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	do.	do.	62.2	4.71	252	65*			
3		do.	do.	67.7	4.67	248	51*			
4		do.	44.5-45.5	65.7	4.50	256	68	52		
5		do.	40-41	46.0	4.49	292	86	73	> 2500	
6		do.	Öl	77.2	4.49	242	90	53	> 1000	
7	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	do.	61.5	4.47	256	98	67		
8	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Öl	62.3	4.48	270	87	60	> 2000	
9	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	do.	70.6	4.49	284	88	62	> 3000	
10	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	34	70.5	4.48	327	80	61	> 3000	
11	do.		Öl	60.1	4.34	270	80	53	> 3000	

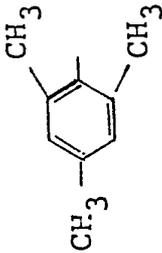
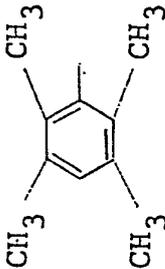
A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
12		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Öl	54.0	4.44	270	95	63	> 2500
13	do.	-CH=CHCH <sub>3</sub>	do.	21.0	4.68	240	72		
14	do.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	do.	65.1	4.49	254	92	62	> 2000
15	CH <sub>3</sub> - 	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	do.	74.5	4.46	242	40	41	> 1500
16	do.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	33-35	80.0	4.43	256	64	31	> 1500
17	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Öl	64.5	4.42	270	61	33	> 2000
18	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	do.	67.0	4.46	284	94	40	> 3000
19	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	do.	75.7	4.43	298	78	41	> 3000
20	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	36-37	68.0	4.47	312	71	47	> 3000
21	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	32-33	70.0	4.45	326	70*	43*	> 3000
22	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	50-51	71.0	4.45	340	62*		> 3000
23	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	47-48	67.0	4.45	354	64*		> 3000
24	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	51-52	69.0	4.43	382	63*		> 3000
25	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	58-59	70.0	4.43	410	62*		> 3000
26	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Öl	68.3	4.54	312	85	72	> 4000
27	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	do.	60.0	4.46	340	59*		> 3000

A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
28		$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	40-40.5	62.0	4.44	352	61*		> 3000
29		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Öl	59.9	4.49	256	73	30	> 1500
30	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	do.	52.0	4.50	270	70	36	> 1500
31	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	do.	66.0	4.50	298	61	31	> 2000
32	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$   $\text{C}_2\text{H}_5$	Öl	58.0	4.58	312	70	43	> 3000
33	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	do.	60.0	4.49	340	67*		> 3000
34		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	do.	61.8	4.42	272	72	68	> 1500
35	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	do.	70.3	4.44	286	87	72	> 2000
36	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	do.	71.3	4.43	300	78	79	> 2000
37	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	do.	69.0	4.43	328	62	62	> 3000
38	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	46-47	73.3	4.43	356	67*		> 4000
39	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	52-53	60.0	4.44	384	58*		> 4000
40	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Öl	71.5	4.46	300	72	70	> 2000
41	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	do.	63.0	4.44	284	82	61	> 2000
42	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	30-31.5	60.5	4.44	368	57*		> 4000

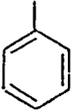
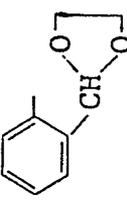
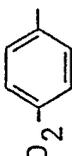
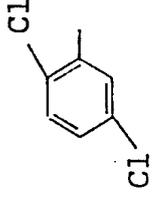
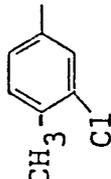
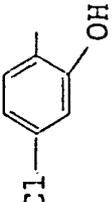
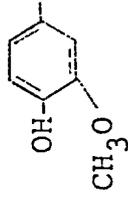
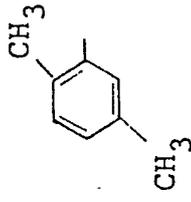
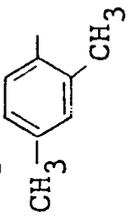
A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
43	 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	37-37.5	68.0	4.42	286	97	120	> 2000
44	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	36-36.5	76.0	4.44	300	99	90	> 2000
45	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	35-35.5	73.2	4.42	314	85	80	> 3000
46	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	38-39	59.0	4.44	328	65	62	> 3000
47	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	41	51.0	4.44	342	82*	60	> 4000
48	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	65-66.5	59.0	4.43	384	72*	55	> 4000
49	do.	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH	Öl	68.5	4.55	300	90	96	> 2000
50	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	do.	66.0	4.52	342	80	94	> 4500
51	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	do.	85.0	4.44	370	70*	62	> 4000
52	do.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	do.	65.0	4.43	298	95	97	> 2000
53	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	28-29	64.3	4.43	314	61	42	> 2000
54	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Öl	68.3	4.43	328	48		> 2000
55	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	45-46	67.5	4.42	342	69*	40*	> 3000
56	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	55-56	69.3	4.43	370	64*	42*	> 3000
57	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	62-63	75.0	4.44	398	52*		> 4000

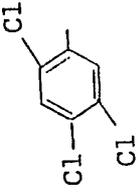
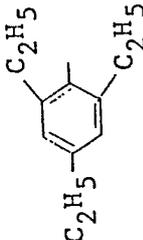
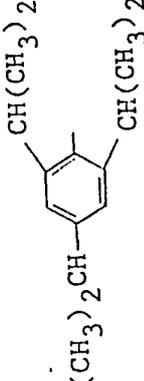
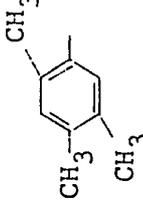
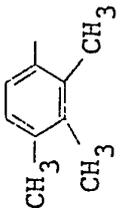
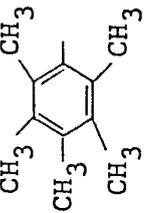
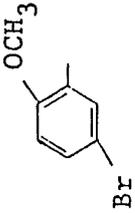
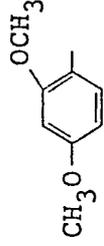
A	B	C	D	E	F	G	$\frac{H}{a}$	$\frac{H}{b}$	I
58	$n-C_4H_9O-$ 	$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	Öl	75.0	4.44	342	61*		> 4000
59	HO- 	$-CH_2CH_2CH_3$	85-87	70.0	4.45	258	70		> 3000
60	do.	$-CH_2(CH_2)_3CH_3$	81-83	81.0	4.50	286	83		> 3000
61	do.	$-CH_2(CH_2)_6CH_3$	52-53	78.0	4.51	328	67		> 3000
62	do.	$-CH_2(CH_2)_9CH_3$	51-52	75.0	4.50	370	72*		> 3000
63	do.	$-CH(CH_2CH_3)CH_3$	84-86	68.0	4.62	272	76		> 2000
64	Cl- 	$-CH_2CH_2CH_3$	Öl	81.1	4.50	276	82	56	> 1000
65	do.	$-CH_2(CH_2)_2CH_3$	37-38	58.0	4.50	290	87	49	> 1000
66	do.	$-CH_2(CH_2)_3CH_3$	31-32	69.2	4.50	304	88		
67	do.	$-CH_2(CH_2)_4CH_3$	47-48	66.9	4.52	318	80		> 2000
68	do.	$-CH_2(CH_2)_7CH_3$	51-51.5	73.5	4.50	360	62		> 3000
69	do.	$-CH_2(CH_2)_8CH_3$	53-53.5	71.0	4.48	374	77*		> 3000
70	do.	$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	29-30	50.0	4.48	304	82	47	> 2000

A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
71		-CH <sub>3</sub>	48-49	56.8	4.40	256	60	82	
72	do.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	47-48	70.0	4.38	270	91	90	> 3000
73	do.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	57.5-58.5	94.0	4.36	284	92	90	> 3000
74	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	33-34	76.4	4.38	298	77	87	> 3000
75	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	Öl	72.8	4.35	312	53	60	> 3000
76	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	do.	70.0	4.36	326	55	62	> 4000
77	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	do.	69.0	4.38	340	80	74	> 4000
78	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	30-31	54.0	4.38	354	56	61	> 4000
79	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	34-35	61.3	4.38	368	61*		> 4000
80	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	35-36	87.0	4.39	382	63*		> 4000
81	do.	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	48-49	68.0	4.39	396	60*		> 4000

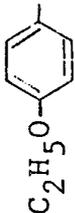
A	B	C	D	E	F	G	$\frac{H}{a}$	$\frac{H}{b}$	I
82		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	46-47	51.0	4.38	312	56	66	> 3000
83	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	39-40	58.5	4.34	312	68	71	> 3000
84	do.	$\begin{array}{c} -\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	33-34	74.1	4.48	340	59		> 4000
85	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Öl	84.0	4.39	368	48		> 4000
86	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	38-39	61.0	4.40	296	79	66	> 3000
87	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Öl	20.8	4.44	338	57*		
88	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	38-39	63.0	4.39	380	66*		> 4000
89		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	59-60	70.0	4.39	298	56*		> 3000
90	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	Öl	75.0	4.40	326	59*		> 3000
91	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	do.	67.0	4.39	354	47*		> 3000
92	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	36-37.5	71.5	4.40	396	43*		> 3000
93	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	40-41	63.5	4.39	310	60*		> 3000

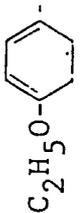
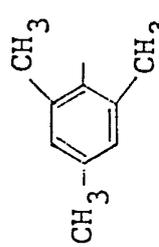
A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
94		$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Ö1	51.0	4.38	382	51*		> 3000
95		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	49-50	60.0	4.38	298	96	97	> 3000
96	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	32-33	56.0	4.38	312	68	71	> 3000
97	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	42-43	61.0	4.38	340	55	57	> 3000
98	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	36-37	70.4	4.38	368	70*	71*	> 4000
99	do.	$-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$   $\text{CH}_3$	39-40	66.3	4.49	312	72	78	> 3000
100	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$   $\text{C}_2\text{H}_5$	35-37	70.5	4.47	354	66*	42*	> 4000
101	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$	28-29	59.5	4.38	394	54*		> 4000
102		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	107-108	58.8	4.48	286	42*		> 3000
103		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	118-119	52.4	4.71	299	51*		> 3000

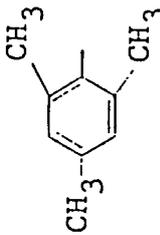
A	B	C	D	E	F	G	$\frac{H}{a}$	$\frac{H}{b}$	I
104	$n-C_{12}H_{25}$ - 	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Öl	61.1	4.42	410	56*		> 3000
105		do.	do.	42.9	4.43	314	55*		> 3000
106		do.	93-94	58.0	4.66	287	60*		
107		do.	95-96	45.1	4.60	311	75		> 1500
108		do.	Öl	64.3	4.45	290	64		> 1500
109		do.	62-64	57.5	4.61	292	82*		> 2000
110		do.	Öl	58.4	4.42	288	70		
111		do.	63-64	62.0	4.40	270	73	51	> 2000
112		do.	44-45	61.0	4.40	270	80	62	> 2000

A	B	C	D	E	F	G	$\frac{H}{a}$	$\frac{H}{b}$	I
113		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	80-81	65.0	4.72	345	60		>1500
114		do.	Öl	40.3	4.45	326	87	76	>3000
115		do.	29-30	49.0	4.43	368	67*		>3000
116		do.	61	44.0	4.42	284	90	82	>2000
117		do.	55-56	50.0	4.42	284	70	71	>2000
118		do.	87-88	50.0	4.38	312	76*		>3000
119		do.	65.5-66.5	39.0	4.64	350	67		>2000
120		-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	44.5-45.5	55.3	4.50	386	66*		>2000

A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
121	 CH <sub>3</sub>	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Öl	62.4	4.58	284	63	66	> 3000
122	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	Öl	62.4	4.61	284	65	51	> 3000
123	do.	-C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	do.	68.9	4.55	298	67	60	> 3000
124	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	do.	55.0	4.57	312	62	42	> 3000
125	do.	-CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	do.	59.0	4.47	28	68	44	> 3000
126	do.	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHCH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	do.	63.5	4.50	284	61	47	> 3000
127	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	do.	68.0	4.56	298	92	67	> 3000
128	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	do.	53.0	4.55	326	62	51	> 3000
129	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Öl	45.5	4.54	340	66	45	> 3000
130	do.	-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	do.	75.4	4.60	312	72	51	> 3000
131	 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60	59.5	4.53	314	110	97	> 2000

A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
132	 $C_2H_5O$ $CH_3$	$-CH_2CHCH_3$ $CH_3$	Öl	61.6	4.31	300	87	90	> 2000
133	do.	$-CH(CH_2)_2CH_3$ $CH_3$	Öl	56.5	4.60	314	111	91	> 4500
134	do.	$-CH(CH_2)_2CH_3$ $C_2H_5$	45-47	72.0	4.57	328	82	65	> 4500
135	do.	$-CH(CH_2)_2CH_3$ $n-C_3H_7$	27-28	55.5	4.54	342	91	92	> 4500
136	do.	$-CH_2CHCH_2CH_3$ $CH_3$	Öl	68.4	4.43	314	80	99	> 4500
137	do.	$CH_2CHCH_2CH_3$ $C_2H_5$	do.	63.2	4.47	328	81	72	> 4000
138	do.	$-CH_2CH_2CHCH_3$ $CH_3$	do.	65.5	4.39	314	95	90	> 2000
139	do.	$-CH(CH_2)_3CH_3$ $CH_3$	do.	80.0	4.56	328	84	87	> 3000
140	do.	$-CH(CH_2)_3CH_3$ $n-C_3H_7$	do.	69.0	4.56	356	67	61	> 3000
141	do.	$-CH(CH_2)_3CH_3$ $n-C_4H_9$	do.	51.0	4.53	370	68	66	> 3000
142	do.	$-CH_2CH(CH_2)_2CH_3$ $CH_3$	do.	56.3	4.43	328	47		> 4000

A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
143	 $C_2H_5O-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	Öl	62.0	4.44	328	62*		> 4000
144	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_3$	do.	58.5	4.45	342	55*		> 4000
145	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$	do.	62.6	4.44	328	61	62	> 3000
146	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	do.	68.6	4.56	342	85	77	> 4000
147	 $\text{CH}_3-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	30-31	67.7	4.51	298	98	72	> 3000
148	do.	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_3$	51	65.8	4.50	312	96	80	> 3000
149	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$	35.5-37	62.0	4.38	298	81	67	> 3000
150	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	48-49	70.0	4.52	312	84	79	> 4000
151	do.	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	47-48	72.4	4.50	326	83	77	> 3000
152	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	48-49	61.0	4.50	340	78	69	> 4000

A	B	C	D	E	F	G	H		I
							a	b	
153		$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	Öl	63.0	4.33	312	82	83	> 4000
154	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_3$	do.	65.0	4.40	326	76	70	> 4000
155	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	29-30	58.5	4.50	326	67	71	> 3000
156	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	30-31	62.3	4.50	354	58	62	> 4000
157	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	44.5-45.5	54.0	4.50	368	67	66	> 4000
158	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	Öl	56.7	4.39	326	74	70	> 4000
159	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	do.	69.0	4.42	326	49	51	> 4000
160	do.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_3$	do.	71.0	4.41	340	42	40	> 4000
161	do.	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$	do.	59.8	4.39	326	51	56	> 3000
162	do.	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_4\text{CH}_3$	31.5-33	79.1	4.52	340	75	77	> 4000

Im folgenden werden typische Beispiele von pharmazeutischen Präparaten, die die erfindungsgemässen Verbindungen als Wirkstoff enthalten, gegeben.

#### Präparat 1

Ein verkapseltes Präparat wird formuliert, indem je 500 mg der folgenden Zusammensetzung in weiche Kapseln mittels bekannter Methoden eingeschossen werden:

Verbindung 136	250 mg
Olivenöl	250 mg

#### Präparat 2

Tabletten wurden mittels üblicher Methoden hergestellt, wobei jede Tablette 406 mg wog und folgenden Komponenten enthielt:

Verbindung 149	100 mg
Weiches Kieselsäureanhydrid	80 mg
Kristalline Cellulose	140 mg
Lactose	80 mg
Talk	2 mg
Magnesiumstearat	4 mg

#### Präparat 3

Ein granulatförmiges Präparat wurde aus den folgenden Komponenten hergestellt. Jeweils 1000 mg dieses Präparates wurden dann in einen Beutel verpackt.

Verbindung 135	200 mg
Weiches Kieselsäureanhydrid	170 mg
Kristalline Cellulose	350 mg
Lactose	270 mg
Magnesiumstearat	10 mg

#### Präparat 4

Suppositorien wurden mittels bekannter Methoden hergestellt. Jedes Suppositorium wog 2000 mg und enthielt die folgenden Komponenten:

Verbindung 73	1000 mg
Witepsol W-35	1000 mg

#### Präparat 5

Ein Elixier aus den folgenden Komponenten wurde mittels bekannter Methoden hergestellt. Es wurde dann in Phiolen von je 20 ml Inhalt abgefüllt.

Verbindung 50	3000 mg
Äthanol	0,5 ml
Kristallzucker	2000 mg

Nikkol HCO-60 (Nikko Chemicals Co., Ltd.)	150 mg
Geschmackstoff	0,01 ml
Gereinigtes Wasser	q.s.

Im folgenden werden nun Vergleichsbeispiele und auch weitere Beispiele für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen gegeben.

#### Vergleichsbeispiel 1

Aus 10 g N-methyl-N-nitroharnstoff werden 100 ml einer Lösung von 2,8 g Diazomethan in Äther hergestellt. Dieser Ätherlösung werden unter Köhlen und tropfenweise 1,6 g Cyclopropylcarbonylchlorid gegeben. Die Mischung wird anschliessend 30 Minuten lang gerührt. Nun wird bei Raumtemperatur Stickstoffgas durch die Reaktionslösung geblasen, um so überschüssiges Diazomethan daraus zu entfernen. Die ätherische Lösung wird dann im Vakuum destilliert und es wird quantitativ die entsprechende Menge Cyclopropyldiazomethylketon in Form eines leicht gelben Öls (Verbindung A) erhalten.

Analysenresultate:

Massenspektrum ( $M^+$ ): 110

H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.35 s (1H), 2.35–1.95 m (1H), 1.25–0.08 m (4H)

Die Verbindungen B bis H in der folgenden Tabelle 2 werden analog hergestellt, wie die Verbindungen A im Vergleichsbeispiel 1.

#### Vergleichsbeispiel 2

Aus 10 g N-methyl-N-nitroharnstoff werden 100 ml einer Lösung hergestellt, die 2,8 g Diazomethan in Äther enthält. Zu dieser Ätherlösung werden unter Köhlen und tropfenweise 1,5  $\gamma$ -Chlor-n-butyroylchlorid gegeben. Dann wird die Mischung 30 Minuten lang gerührt. Anschliessend wird, bei Raumtemperatur, Stickstoffgas durch die Reaktionslösung geblasen, um überschüssiges Diazomethan daraus zu entfernen. Die ätherische Lösung wird dann unter Vakuum destilliert, wobei quantitativ  $\gamma$ -Chlor-n-propyldiazomethylketon in Form eines leicht gelben Öls (Verbindung I) erhalten wird.

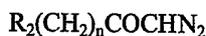
Analysenresultate:

Massenspektrum ( $M^+$ ): 146

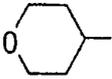
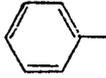
H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.25 s (1H), 3.56 t (2H), 2.50 t (2H), 2.28–1.95 m (2H)

Die Verbindungen J bis N in der folgenden Tabelle 2 werden analog der Verbindung I im Vergleichsbeispiel 2 hergestellt.

Tabelle 2



Verbindung	$R_2$	n	Konsistenz	NMR -COCHN <sub>2</sub>	Massen- spektrum ( $M^+$ )
A		0	Öl	5.35	110
B		1	do.	5.20	152
C		0	do.	5.25	152
D	do.	1	do.	5.20	166
E	do.	2	do.	5.23	180

Verbindung	R <sub>2</sub>	n	Konsistenz	NMR -COCHN <sub>2</sub>	Massen- spektrum (M <sup>+</sup> )
F		0	do.	5.76	140
G		0	do.	5.30	154
H		2	do.	5.25	174
I	-Cl	3	do.	5.25	146
J	-I	3	Öl	5.26	238
K	-OCOCH <sub>3</sub>	do.	do.	5.22	170
L	-COOCH <sub>3</sub>	do.	do.	5.29	170
M	-OCH <sub>3</sub>	do.	do.	5.25	142
N	-NHCOOCH <sub>2</sub> - 	5	do.	5.23	261

*Beispiel 27*

1,8 g 1-Diazo-4-cyclohexyl-2-butanon werden in 50 ml Äther gelöst. Zur Lösung werden langsam und bei Raumtemperatur 2,1 g Benzolsulfonsäuremonohydrat gegeben. Die Mischung wird dann so lange gerührt, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Nach Abschluss der Reaktion wird die Ätherphase mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Erhalten wird ein öliges Produkt, welches aus Äthanol/Wasser rekristallisiert wird. Erhalten werden so 2,0 g 2-Oxo-4-cyclohexylbutylbenzolsulfonat (Verbindung 164) mit einem Schmelzpunkt von 46 bis 47 °C. Die Ausbeute beträgt 64,5%.

Analysenresultate:

Massenspektrum (M<sup>+</sup>): 310

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):

8.10–7.30 m (5H), 4.50 s (2H), 2.44 t (2H), 1.95–0.70 m (13H)

Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> SO <sub>4</sub> :	61.90	7.14
Gefunden:	61.74	7.29

*Beispiel 28*

Die Verbindungen 163 und 165 bis 171 werden analog hergestellt wie die Verbindung 164 im Beispiel 27.

*Beispiel 29*

1,52 g 1-Diazo-3-cyclopentylaceton werden in 50 ml Äther gelöst. Zur Lösung werden dann langsam und bei Raumtemperatur 2,4 g p-Äthoxybenzolsulfonsäure gegeben. Die Mischung wird dann weiterbehandelt wie im Beispiel 27. Erhalten werden schliesslich 2,3 g 2-Oxo-3-cyclopentylpropyl-p-äthoxybenzolsulfonat (Verbindung 172) mit einem Schmelzpunkt von 36 bis 36,5 °C. Die Ausbeute beträgt 70,5%.

Analysenresultate:

Massenspektrum (M<sup>+</sup>): 326

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.85 d (2H), 6.98 d (2H), 4.44 s (2H), 4.09 q (2H), 2.47 d (2H), 2.30–0.85 m (12H)

Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> SO <sub>5</sub> :	58.88	6.79
Gefunden:	58.61	7.17

*Beispiel 30*

Die Verbindungen 173 bis 179 werden analog hergestellt wie die Verbindung 172 im Beispiel 29.

*Beispiel 31*

1,54 g 4-Tetrahydropyranöldiazomethylketon werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung werden langsam und bei Raumtemperatur 2,1 g Benzolsulfonsäuremonohydrat gegeben. Die Mischung wird so lange geführt, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Die Reaktionsmischung wird dann im Vakuum destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird in 100 ml Äther aufgenommen und extrahiert. Die Ätherphase wird dann mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Das ölige Produkt wird aus Petroleumäther rekristallisiert, wodurch 1,7 g 2-Oxo-2-(4-Tetrahydropyranöldiäthylbenzolsulfonat (Verbindung 180) mit einem Schmelzpunkt von 54 bis 55 °C erhalten wird. Die Ausbeute beträgt 59,9%.

Analysenresultate:

Massenspektrum (M<sup>+</sup>): 284

N-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.20–7.45 m (5H), 4.62 s (2H), 4.20–3.80 m (2H), 3.55–3.20 m (2H), 3.00–2.60 m (1H), 1.85–1.45 m (4H)

Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> SO <sub>5</sub> :	51.99	5.37
Gefunden:	51.66	5.51

*Beispiel 32*

Die Verbindungen 181 bis 192 werden analog hergestellt wie die Verbindung 180 im Beispiel 31.

*Beispiel 33*

1,5 g 1-Diazo-5-chlor-2-n-pentanon werden in 50 ml Äther gelöst. Zu dieser Lösung werden langsam und bei Raumtemperatur 2,1 g Benzolsulfonsäuremonohydrat gegeben. Die Mischung wird dann so lange gerührt, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Nach Abschluss der Reaktion wird die Ätherphase mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natri-

umsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Das ölige Produkt wird in Eis gerührt, um Kristallisation herbeizuführen. Die Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol/Wasser rekristallisiert. Erhalten werden so 2,3 g 2-Oxo-5-chlor-n-pentylbenzolsulfonat (Verbindung 193) mit einem Schmelzpunkt von 39 bis 40 °C. Die Ausbeute beträgt 81%.

Analysenresultate:

Massenspektrum ( $M^+$ ): 276

H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00–7.40 m (5H), 4.49 s (2H), 3.47 t (2H), 2.62 s (2H), 2.15–1.80 m (2H)

Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für $C_{11}H_{13}ClSO_4$ :	47.74	4.75
Gefunden:	47.68	5.03

#### Beispiel 34

Die Verbindungen 194 bis 200 werden analog hergestellt wie Verbindung 193 im Beispiel 33.

#### Beispiel 35

1,7 g 1-Diazo-5-methoxycarbonyl-2-n-pentanone werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung werden langsam und bei Raumtemperatur 2,5 g p-Äthoxybenzolsulfonsäure gegeben. Die Mischung wird so weiterbehandelt, wie dies im Beispiel 33 beschrieben ist. Das ölige Rohprodukt wird aus Äthanol/Wasser rekristallisiert und man erhält schliesslich 2,2 g 2-Oxo-5-methoxycarbonyl-n-pentyl-p-äthoxybenzolsulfonat (Verbindung 201) mit einem Schmelzpunkt von 67 bis 68 °C. Die Ausbeute beträgt 64%.

Analysenresultate:

Massenspektrum ( $M^+$ ): 344

H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.85 d (2H), 7.00 d (2H), 4.45 s

(2H), 4.08 q (2H), 3.64 s (3H), 2.55 t (2H), 2.30 t (2H), 2.05–1.65 m (2H), 1.44 t (3H)

Elementaranalyse:

	C%	H%
Berechnet für $C_{15}H_{20}SO_7$ :	52.33	5.86
Gefunden:	52.35	5.85

#### Beispiel 36

Die Verbindungen 202, 203 und 205 bis 207 werden analog hergestellt wie die Verbindung 201 im Beispiel 35.

#### Beispiel 37

3,4 g 2-Oxo-5-acetoxy-pentyl-2,4,6-trimethylbenzolsulfonat (Verbindung 207) werden in 20 ml Äthanol gelöst. Zur Lösung werden unter Kühlung mit Eis 30 ml 2N Salzsäure gegeben. Dann wird die Mischung bei Raumtemperatur drei Stunden lang gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung im Vakuum abdestilliert, um das Äthanol zu entfernen. Der Rückstand wird mittels 50 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wird dann über wasserfreiem Natrium getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Das resultierende ölige Zwischenprodukt wird über Kolonnenchromatographie (Silikagelfüllung; entwickelt mit Chloroform) gereinigt, wodurch man 0,9 g 2-Oxo-5-hydroxy-2-n-pentyl-2,4,6-trimethylbenzolsulfonat (Verbindung 204) in Form eines farblosen, durchscheinenden Öles erhält. Die Ausbeute beträgt 30,2%.

Analysenresultate:

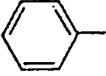
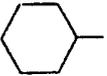
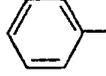
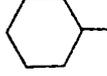
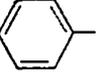
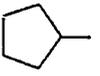
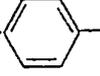
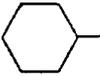
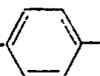
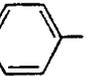
Massenspektrum ( $M^+$ ): 300

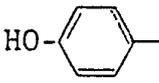
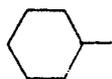
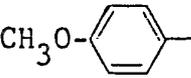
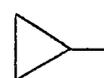
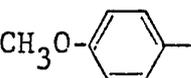
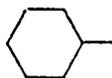
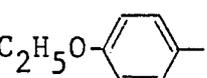
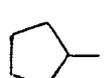
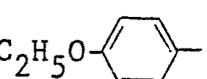
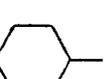
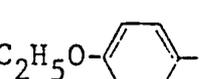
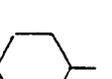
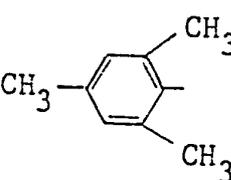
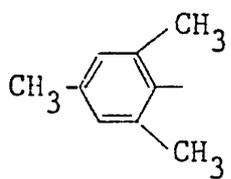
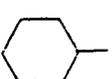
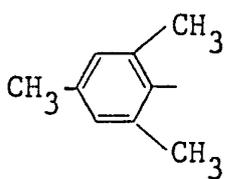
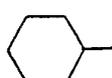
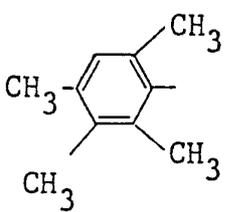
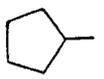
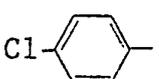
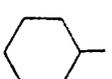
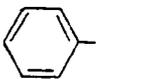
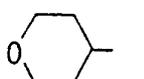
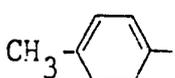
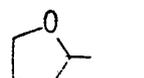
N-NMR ( $CDCl_3$ ) (ppm): 6.98 s (2H), 4.05–3.70 m (2H), 3.90 s (2H), 2.76 s (1H), 2.56 s (6H), 2.53 t (2H), 2.05–1.70 m (2H)

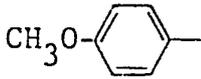
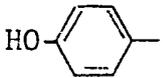
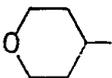
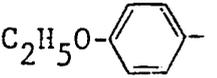
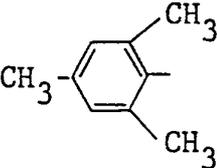
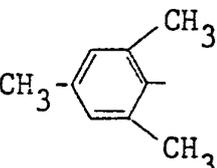
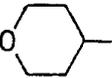
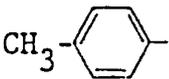
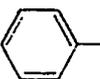
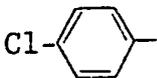
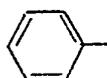
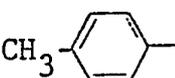
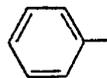
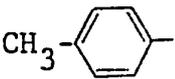
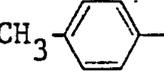
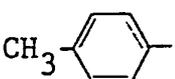
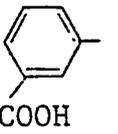
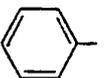
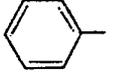
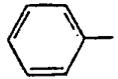
Die folgende Tabelle 3 zeigt die Eigenschaften der Verbindungen 163 bis 207 und die prozentuale Triglyceridinhibierung (TG).

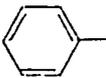
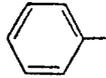
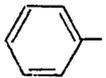
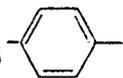
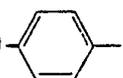
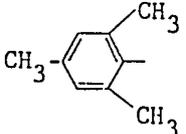
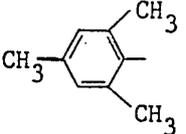
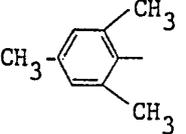
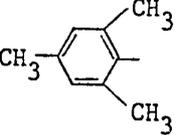
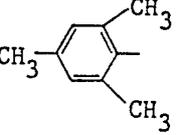
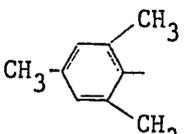
Tabelle 3



A	B	n	C	D	E	F	G	H
Verbindung No.	$R_1$	n	$R_2$	Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)	NMR $-SO_3CHCO-$	Massenspektrum ( $M^+$ )	TG (%)
163		0		Öl	61.0	4.61	282	
164		2		46-47	64.5	4.50	310	98
165	$CH_3$ - 	1		51-52	65.0	4.46	296	
166	$CH_3$ - 	1		Öl	51.5	4.44	310	
167	$CH_3$ - 	2		73.5	68.5	4.45	324	53
168	HO- 	0		124	67.0	4.82	298	

A	B	n	C	D	E	F	G	H
169		1		92-93	59.5	4.53	312	
170		0		Öl	34.5	4.60	270	
171		1		Öl	63.0	4.43	326	
172		1		36-36.5	70.5	4.44	326	
173		0		44-45	58.3	4.57	326	
174		2		44	53.5	4.45	354	100
175		0		82.3	41.2	4.55	282	
176		0		95-96	67.5	4.49	324	
177		1		36-37 50	68.3	4.40	338	
178		1		92-93	57.4	4.38	338	
179		0		69.5-70	55.3	4.62	316	
180		0		54-55	59.9	4.62	284	
181		0		103-106	25.0	4.03 q (J=9.0)	284	

A	B	n	C	D	E	F	G	H
182		0		81-83	20.0	4.02q(J=8.5)	300	
183		0		154-155	50.5	4.54	300	
184		0		57-58	55.3	4.53	328	
185		0		106-106.5	23.0	4.01q(J=9.0)	312	
186		2		63.5-64.5	63.5	4.48	326	
187		0		72-73	71.0	4.42	318	94
188		2		82-83	68.0	4.49	338	95
189		0		87	63.5	5.20	290	
190		1		55-56	51.0	4.50	318	
191		0		57-58	40.0	5.00	280	
192		2		120-121	60.0	4.53	348	
193		3	-Cl	39-40	81.0	4.49	276	
194		3	-OCH <sub>3</sub>	Öl	71.5	4.49	272	

A	B	n	C	D	E	F	G	H
195		3	-OCOCH <sub>3</sub>	Öl	61.0	4.50	300	62
196		3	-COOCH <sub>3</sub>	do.	70.0	4.50	300	77.9
197		5	-NHCOOCH <sub>2</sub> - 	do.	45.5	4.47	419	
198	CH <sub>3</sub> - 	3	-COOCH <sub>3</sub>	do.	66.0	4.48	314	
199	CH <sub>3</sub> - 	5	-NHCOOCH <sub>2</sub> - 	47-49	52.0	4.43	433	
200	CH <sub>3</sub> - 	3	-OCOCH <sub>3</sub>	Öl	70.7	4.49	314	
201	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O- 	3	-COOCH <sub>3</sub>	67-68	64.0	4.45	344	
202	CH <sub>3</sub> - 	3	-Cl	Öl	81.5	4.42	318	
203	CH <sub>3</sub> - 	3	-I	do.	53.5	4.41	410	
204	CH <sub>3</sub> - 	3	-OH	do.	30.2	3.90	300	
205	CH <sub>3</sub> - 	3	-OCH <sub>3</sub>	do.	67.5	4.39	314	
206	CH <sub>3</sub> - 	3	-COOCH <sub>3</sub>	do.	63.0	4.43	342	
207	CH <sub>3</sub> - 	3	-OCOCH <sub>3</sub>	62.5-63.5	60.5	4.40	342	

Die Verbindungen der Formel (I) gemäss dieser Erfindung werden bezüglich ihrer Inhibierungsaktivitäten gegenüber Esterase und gegenüber Chymotrypsin untersucht. Die Untersuchungsmethoden sind die folgenden:

### 1. Esteraseinhibierungsaktivität

10 Mikromole Methylbutyrat in einer 50%-igen Äthanolösung werden als Substrat zu einer spezifizierten Menge einer Pufferlösung, die 0,1 Mole Trisalzsäure enthält (pH 8) gegeben. Zur Mischung wird weiter eine 50%ige Äthanolösung der zu untersuchenden, erfindungsgemässen Verbindung gegeben. Gleich anschliessend wird eine Esteraselösung zugegeben, die aus einer gereinigten Mikrosolfraktion von Leberatten erhalten worden war. Die Esteraselösung ist so eingestellt, dass sie 9 Mikromole Methylbutyrat in einer Stunde und bei 37 °C zu hydrolysieren vermag. Die Esteraselösung wirkt als Enzymlösung. Die Mischung wird 60 Minuten lang bei 37 °C belassen.

Nach der genannten Reaktionszeit wird die Lösung mit alkalischem Hydroxylamin versetzt, um Hydroxylsäurederivate des Methylbutyrates zu bilden. Zugleich wird ein dreiwertiges Eisensalz zugegeben. Die resultierende Rotfärbung der Lösung wird bei 540 nm kolorimetrisch bestimmt. Dadurch wird die Menge des verbleibenden Methylbutyrates erhalten. Das Esteraseinhibierungsverhältnis der untersuchten Verbindung wird bei mindestens drei Konzentrationen derselben auf der Ordinate, der Logarithmus der genannten Konzentrationen auf der Abszisse aufgetragen. Dadurch wird die Kurve erhalten, aus der die Konzentration für die 50%ige Inhibierung (IC<sub>50</sub>) berechnet werden kann.

### 2. Chymotrypsininhibierungsaktivität.

Zu einer spezifizierten Menge einer Pufferlösung, die 0,1 Mole Trissalzsäure enthält (pH 8,0), werden 0,1 Einheiten Chymotrypsin als Enzym zugegeben. Zur Mischung wird weiterhin eine 50%ige Äthanolösung der zu untersuchenden, erfindungsgemässen Verbindung in einer Konzentration von  $1 \times 10^{-4}$  Mol gegeben. Die Mischung wird 20 Minuten lang bei 37 °C belassen. Wenn die Reaktion abgeschlossen ist, werden der Mischung als Substrat 10 Micromole Ethylester von N-Acetyl-L-thyrosin (ATEE) beigegeben, und die erhaltene Mischung wird während 30 Minuten bei 37 °C umgesetzt. Nach Abschluss der genannten Reaktionszeit wird die verbleibende Menge ATEE mittels der oben schon erwähnten Hydroxyminsäuremethode bestimmt. Die prozentuale Chymotrypsininhibierung ist durch die folgende Beziehung gegeben:

$$\text{Prozentuale Chymotrypsininhibierung} = \frac{A - B}{A} \times 100.$$

In der Formel steht A für die Menge an hydrolysiertem Ester in einem Reaktionssystem ohne erfindungsgemässe Verbindung und B für die Menge an hydrolysiertem Ester in einem Reaktionssystem mit erfindungsgemässer Verbindung.

In der Tabelle 4 sind IC<sub>50</sub>-Werte wie auch die Werte für die prozentuale Chymotrypsininhibierung der erfindungsgemässen Verbindungen zusammengestellt. Die gleiche Tabelle zeigt eindeutig, dass die erfindungsgemässen Verbindungen inhibierende Aktivitäten gegenüber Esterasen und Chymotrypsin aufweisen und daher nützliche antilipämische, antiinflammatorische und immunitätskontrollierende Mittel darstellen.

Tabelle 4

A	B	C
Verbindung	für Esterase	Prozentuale Chymotrypsininhibierung
IC <sub>50</sub>	( $\times 10^{-6}$ Mol)	
<sup>5</sup> Nr.		
1	12.0	—
5	3.6	17
8	0.072	100
9	0.068	96
<sup>10</sup> 10	0.0076	14
14	0.52	25
18	1.6	77
19	3.4	100
27	0.67	17
<sup>15</sup> 28	0.23	15
31	0.017	100
32	0.35	0.4
37	0.15	91
38	0.10	45
<sup>20</sup> 47	0.59	67
50	21	31
56	1.0	50
62	0.029	93
66	2.6	100
<sup>25</sup> 73	1.0	13
78	0.00063	72
80	0.000032	55
86	0.12	14
90	0.0026	13
<sup>30</sup> 96	0.00016	12
98	0.000027	26
101	0.03	23
111	0.28	4
116	1.3	0
<sup>35</sup> 120	0.3	35
129	7	30
130	4	52
134	560	2
135	56	10
<sup>40</sup> 137	10	14
138	4.2	67
143	2	79
145	3.3	87
149	1	7
<sup>45</sup> 151	32	8
153	0.64	9
158	0.4	17
162	2	32
163	1.6	13
<sup>50</sup> 164	2.2	100
165	4.4	90
166	3.5	98
167	3.1	100
169	0.8	—
<sup>55</sup> 176	0.8	—
177	0.2	10
179	1.5	32
186	32	—
187	14	100
<sup>60</sup> 188	25	100
193	0.82	46.8
194	2.4	3.2
195	26	22.2
196	6.8	65.3
<sup>65</sup> 197	30	47
201	170	33
205	1.5	10