



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①9

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

①1 CH 647 771 A5

⑤1 Int. Cl.4: C 07 D 307/10
C 07 D 309/04
C 07 D 407/12
A 61 K 31/335

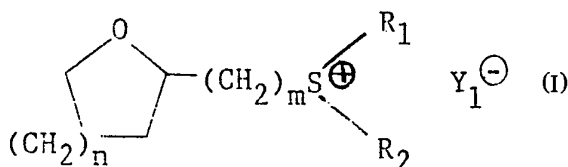
// A 01 N 43/08, 43/16

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 911/81	⑦3 Inhaber: Taiho Pharmaceutical Company, Limited, Chiyoda-ku/Tokyo (JP)
②2 Anmeldungsdatum: 11.02.1981	
③0 Priorität(en): 15.02.1980 JP 55-18385 21.01.1981 JP 56-8500	⑦2 Erfinder: Koda, Akihide, 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) Yamada, Yuji, Tokushima-shi/Tokushima-ken (JP) Takikawa, Katsuo, Naruto-shi/Tokushima-ken (JP)
②4 Patent erteilt: 15.02.1985	
④5 Patentschrift veröffentlicht: 15.02.1985	⑦4 Vertreter: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤4 Sulfoniumderivate.

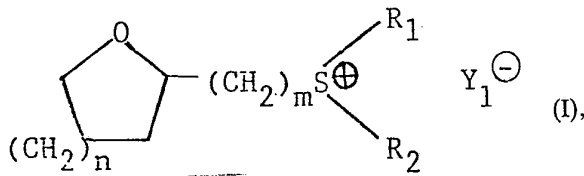
⑤7 Die neuen Sulfoniumderivate der Formel (I)



mit R_1 , R_2 , Y_1 , n und m wie im vorangehenden Patentanspruch 1, zeigen verschiedene biologisch wichtige Aktivitäten. Unter anderem sind vor allem zu nennen die Antitumorwirkung und die immunostimulierende Wirkung der Verbindungen. Sie können deshalb als aktive Komponenten in Medikamenten, aber auch in agrochemischen Formulierungen verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Sulfoniumderivate der Formel (I)



worin R_1 und R_2 je für Alkyl, Cycloalkyl, Cyclopropylmethyl, Alkylen-2-tetrahydrofuranyl, Alkylen-2-tetrahydropyranyl, Alkenyl, Phenyl – eventuell substituiert mit Alkyl, Alkoxy oder Halogen – Aralkyl – eventuell substituiert mit Alkyl, Alkoxy oder Halogen am Benzolring – oder Benzoyloxyäthyl, Y_1 für Halogen oder einem anorganischen oder organischen Säurerest, n für 1 oder 2 und m für eine ganze Zahl von 1 bis 15 stehen.

2. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, mit m eine ganze Zahl von 1 bis 5.

3. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, mit einem der Reste R_1 oder R_2 Alkyl.

4. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, mit R_1 und R_2 beide je Alkyl.

5. Verbindung gemäss Patentanspruch 4, mit R_1 und R_2 je Methyl.

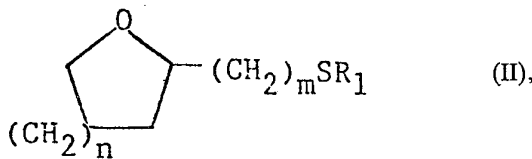
6. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, mit Y_1 einem organischen Sulfonsäurerest, einem organischen Karbonsäurerest oder Halogen.

7. Verbindung gemäss Patentanspruch 6, in der der organische Sulfonsäurerest von der Toluonsulfonsäure, von der Picrylsulfonsäure, von der Cyclohexylsulfaminsäure oder von der Methansulfonsäure stammt.

8. Verbindung gemäss Patentanspruch 6, in der der organische Karbonsäurerest von einer ungesättigten, dibasischen Säure stammt.

9. Verbindung gemäss Patentanspruch 1, in der R_1 und R_2 je Alkyl sind, m eine ganze Zahl von 1 bis 5 und Y_1 ein organischer Sulfonsäurerest ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Sulfoniumderivates der Formel (I), umfassend das Reagieren einer Sulfidverbindung der Formel (II)

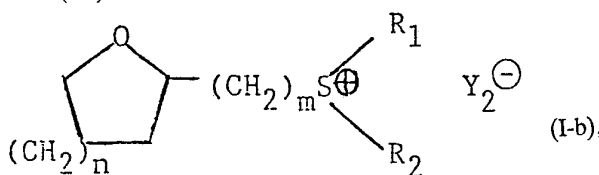


mit R_1 , n und m wie oben definiert, mit einer Verbindung der Formel (III)



mit R_2 und Y_1 wie oben definiert.

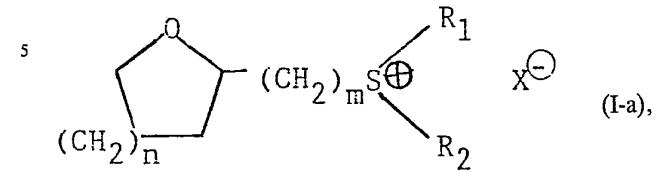
11. Verfahren zur Herstellung eines Sulfoniumderivates der Formel (I-b)



mit R_1 , R_2 , n und m wie oben definiert, und mit Y_2 einem Halogen oder einem organischen oder anorganischen

2

Säurerest, umfassend das Reagieren eines Sulfoniumhalides der Formel (I-a)

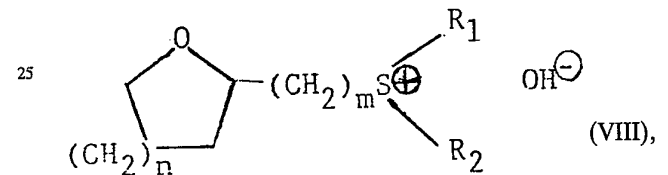


mit R_1 , R_2 , n und m wie oben definiert und mit X einem anderen Halogen, verglichen mit Y_2 , mit einer Verbindung der Formel



in der Z für Silber oder Alkalimetall steht und Y_2 wie oben definiert ist.

12. Verfahren zur Herstellung eines Sulfoniumderivates der Formel (I-b), umfassend das Reagieren eines Sulfoniumhalides der Formel (I-a) mit Silberoxyd, um das entsprechende Sulfoniumhydroxyd der Formel (VIII) zu erhalten



in der R_1 , R_2 , n und m wie oben definiert sind, und weiter umfassend das Reagieren des Sulfoniumhydroxydes mit einer Verbindung der Formel (IX)



(IX),

mit Y_2 wie oben definiert.

13. Pharmakologische Zusammensetzung, umfassend als Wirkstoff ein Sulfoniumderivat der Formel (I).

14. Krebsbehandlungsmittel als Zusammensetzung gemäss Patentanspruch 13.

15. Immunostimulans als Zusammensetzung gemäss Patentanspruch 13.

45 Diese Erfindung betrifft neue Sulfoniumderivate der Formel (I), Verfahren zur Herstellung derselben sowie pharmakologische Zusammensetzungen, die die genannten Verbindungen als Wirkstoffe enthalten.

Die erfindungsgemässen Sulfoniumderivate der Formel (I) sind im vorangehenden Patentanspruch 1 charakterisiert.

50 Bevorzugte Beispiele für Alkyl für R_1 und/oder R_2 in der Formel (I) sind unverzweigte oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl und Decyl.

55 Bevorzugte Beispiele für Cycloalkyl für R_1 und/oder R_2 in der Formel (I) sind solche mit 4 bis 8 C-Atomen wie Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cyclooctyl.

Bevorzugte Beispiele für Alkylen im Alkylen-2-Tetrahydrofuranyl und Alkylen-2-tetrahydropyranyl für R_1 und/oder R_2 in der Formel (I) sind diejenigen mit 1 bis 6 C-Atomen wie Methylen, Äthylen, Propylen, Trimethylen, Tetramethylen und Hexamethylen.

60 Bevorzugte Beispiele für Alkenyl für R_1 und/oder R_2 in der Formel (I) sind diejenigen mit 2 bis 10 C-Atomen wie Vinyl, Allyl, Propenyl, Butenyl, Hexenyl, Octenyl und Decenyl.

Bevorzugte Beispiele für Aralkyl für R_1 und/oder R_2 in der Formel (I) sind diejenigen mit dem Alkylrest von 1 bis 4 C-Atomen wie Benzyl, Phenäthyl und Phenylpropyl. Diese

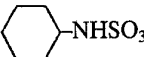
Aralkylgruppen und Phenylgruppen für R_1 und/oder R_2 in der Formel (I) können einen oder mehrere Substituenten am Benzolring aufweisen. Beispiele für bevorzugte Substituenten sind Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen wie Methyl, Äthyl, Propyl und Isopropyl, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy und Isopropoxy und Halogen wie Chlor, Brom und Jod. Beispiele für bevorzugte Phenyl- und Aralkylgruppen mit den genannten Substituenten sind o-Methylphenyl, p-Äthylphenyl, p-Methoxyphenyl, m-Chlorphenyl und o-Methylbenzyl, o-Äthoxybenzyl, m-Chlorbenzyl, p-Brombenzyl, o-Methylphenyläthyl, p-Chlorphenylpropyl, p-Methylphenylpropyl und p-Methoxyphenylbutyl.

Bevorzugte Beispiele für Y_1 in der Formel (I) sind Halogen, anorganische protonische Säurereste und organische protonische Säurereste. Beispiele für Halogene sind Chlor, Jod und Brom. Beispiele für anorganische Säurereste sind Nitrat, Sulfonat, Phosphat, Metaphosphat und Perchlorat. Beispiele für organische Säurereste sind organische Sulfonsäurereste und Karbonsäurereste. Bevorzugte Beispiele für organische Sulfonsäurereste sind p-Toluolsulfonat, Picrylsulfonat, Cyclohexylsulfamat, Camphersulfonat, Benzolsulfonat, 1,5-Naphthalendisulfonat, Flavianat und Methansulfonat. Beispiele für bevorzugte Karbonsäurereste sind Maleat, Malonat, Fumarat, Citrat, Lactat, Tartrat, Ascorbat, Linolat, Laurat, Palmitat, Stearat, Oleat, Acetat, Propionat, Butyrat, Isobutytrat, Valerat, Oxalatsuccinat, Benzoat, Nikotinat und Glycyrrhinat.

Von den Verbindungen der Formel (I) werden diejenigen bevorzugt, bei denen mindestens eine der Gruppen R_1 oder R_2 Alkyl ist. Speziell bevorzugt werden diejenigen, in denen m eine ganze Zahl von 1 bis 5, R_1 und R_2 je Alkyl und Y_1 den organischen Sulfonsäurerest sind.

Die Tabelle 1 zeigt bevorzugte Beispiele der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I). Die gleichen Beispiele werden in den folgenden Beispielen beschrieben. In der genannten Tabelle 1 stehen Ts für p-Toluolsulfonat, Pic für Picrylsulfonat und GL für Glycyrrhinat. Die genannten Reste stehen unter der Kolonnenbezeichnung Y_1 .

Tabelle I

Verbindungs-Nr.	n	m	R_1	R_2	Y_1
1	1	1	CH ₃	CH ₃	Ts
2	1	1	CH ₃	CH ₃	Pic
3	1	1	CH ₃	CH ₃	I
4	1	1	CH ₃	CH ₃	
5	1	1	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{3} \cdot \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{C}(\text{OH})\text{COO} \end{array}$
6	1	1	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCOO} \\ \\ \text{OH} \end{array}$





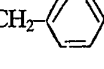
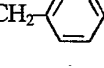
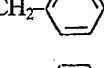
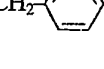
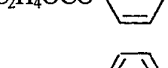

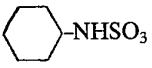

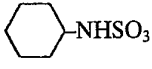
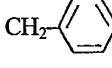
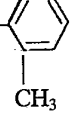
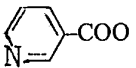
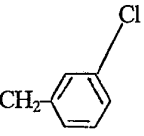


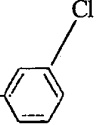


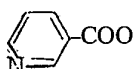
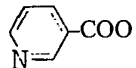




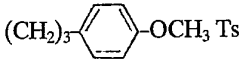

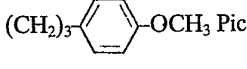

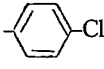

Verbindungs-Nr.	n	m	R_1	R_2	Y_1	
5	7	1	1	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{COO} \\ \\ \text{H}_2\text{C} \\ \\ \text{COO} \end{array}$
10	8	1	1	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{HO-CHCOO} \\ \\ \text{HO-CHCOO} \\ \\ \text{CHCOO} \end{array}$
9	1	1	1	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \parallel \\ \text{CHCOO} \end{array}$
15	10	1	1	CH ₃	CH ₃	H ₂ PO ₄
11	1	1	1	CH ₃	CH ₃	GL
12	1	1	1	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts
13	1	1	1	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Pic
14	1	1	1	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	Ts
20	15	1	1	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	Pic
16	1	1	1	CH ₃	n-C ₁₀ H ₂₁	I
17	1	1	1	iso-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Ts
18	1	1	1	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	Ts
25	19	1	1	CH ₃		Ts
20	1	1	1	CH ₃		Pic
30	21	1	1	CH ₃		Ts
35	22	1	1	CH ₃		Pic
23	1	1	1	CH ₃		Ts
40	24	1	1	CH ₃		Pic
45	25	1	1	CH ₂		Ts
26	1	1	1	CH ₂		Pic
50	27	1	1	CH ₃		Ts
28	1	1	1	CH ₃		Pic
55	29	1	2	CH ₃	CH ₃	Ts
30	1	2	1	CH ₃	CH ₃	Cl
31	1	2	1	CH ₃	CH ₃	I
60	32	1	2	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{3} \cdot \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{C}(\text{OH})\text{COO} \end{array}$
33	1	2	1	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{CH}_3\text{CHCOO} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
65	34	1	2	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{COO} \\ \\ \text{H}_2\text{C} \\ \\ \text{COO} \end{array}$

Tabelle I (Fortsetzung)

Ver- bin- dungs- Nr.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁	Ver- bin- dungs- Nr.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁	
35	1	2	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{CHCOO} \\ \parallel \\ \text{CHCOO} \end{array}$	67	1	4	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOO} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	
36	1	2	CH ₃	CH ₃	H ₂ PO ₄	10	68	1	4	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts
37	1	2	CH ₃	CH ₃		69	1	4	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Pic	
38	1	2	CH ₃	CH ₃	GL	70	1	4	n-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Cl	
39	1	2	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Pic	71	1	4	n-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Ts	
40	1	2	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts	15	72	1	4	C ₂ H ₅	n-C ₁₀ H ₂₁	Ts
41	1	2	n-C ₃ H ₇	n-C ₈ H ₁₇	Ts	73	1	4	CH ₃	C ₂ H ₄ OCO- 	Ts	
42	1	2	CH ₃	sec-C ₄ H ₉	Ts	74	1	5	CH ₃	C ₂ H ₅	Ts	
43	1	2	CH ₃	sec-C ₄ H ₉	Pic	20	75	1	5	CH ₃	C ₂ H ₅	
44	1	2	CH ₃	tert-C ₄ H ₉	Ts	25	76	1	5	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	Ts
45	1	2	CH ₃	C ₂ H ₄ - 	Ts	77	1	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	Ts	
46	1	3	CH ₃	CH ₃	Ts	78	1	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	I	
47	1	3	CH ₃	CH ₃		79	1	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	ClO ₄	
48	1	3	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	Ts	30	80	1	5	CH ₂ -  -CH ₂ - 	Ts	
49	1	3	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	Pic	81	1	5	CH ₂ -  -CH ₂ - 	Br		
50	2	1	CH ₃	CH ₃	Ts	35	82	1	6	CH ₃	CH ₃	Cl
51	2	1	CH ₃	CH ₃		83	1	6	CH ₃	CH ₃	Ts	
52	2	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Ts	84	1	6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	
53	2	1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Pic	40	85	1	6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
54	2	1	C ₂ H ₅		Ts	86	1	6		n-C ₃ H ₇	Ts	
55	2	1	C ₂ H ₅		Pic	87	1	5	CH ₃	C ₂ H ₅	Br	
56	2	1	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	Ts	45	88	1	4	CH ₃	C ₂ H ₄ - 	H ₂ PO ₄
57	2	1	C ₂ H ₅	CH ₂ CH=CH ₂	Pic	50	89	1	7	n-C ₄ H ₉	n-C ₆ H ₁₃	Ts
58	2	2	CH ₃	CH ₃	Ts	90	1	8	CH ₃	CH ₃	Cl	
59	2	2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Ts	91	1	9	CH ₃	CH ₃	I	
60	2	2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Pic	92	1	9	CH ₃	n-C ₄ H ₉	Ts	
61	2	2	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	Ts	55	93	1	10	C ₂ H ₅		Ts
62	2	2	CH ₃	(CH ₂) ₅ - 	Pic	94	1	10	CH ₃	CH ₂ - 	Ts	
63	2	3	CH ₃	CH ₃	Ts	60	95	1	12	C ₂ H ₅		Ts
64	1	4	CH ₃	CH ₃	Ts	96	1	12	C ₂ H ₅		$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOO} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	
65	1	4	CH ₃	CH ₃	I	65	97	1	15	n-C ₄ H ₉	iso-C ₃ H ₇	Br
66	1	4	CH ₃	CH ₃	CH ₃ COO	98	1	15	n-C ₄ H ₉	CH ₂ CH=CH ₂	Ts	
						99	2	4	CH ₃	CH ₃	H ₂ PO ₄	
						100	2	4	CH ₃	CH ₃	Ts	

Ver- bin- dungs- Nr.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁	Ver- bin- dungs- Nr.	n	m	R ₁	R ₂	Y ₁	
101	2	4	CH ₃	CH ₃	I	127	2	8	CH ₃		I	
102	2	4	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{3} \cdot \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COO} \\ \\ \text{C}(\text{OH})\text{COO} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO} \end{array}$	128	2	9	n-C ₄ H ₉		I	
103	2	4	CH ₃		Ts	129	2	10	CH ₃	n-C ₈ H ₁₇	Ts	
104	2	4	CH ₃		Pic	15	130	2	11	n-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₄ -	CH ₃ COO
105	2	4	C ₂ H ₅	n-C ₇ H ₁₅	I	131	2	13	n-C ₃ H ₇	CH ₂ -	Br	
106	2	4	sec-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Ts	20	132	2	14	CH ₃	CH ₃	Ts
107	2	4	sec-C ₄ H ₉	sec-C ₄ H ₉	Br	133	2	15	n-C ₄ H ₉			
108	2	5	CH ₃	CH ₃	Ts	25						
109	2	5	CH ₃	CH ₃	$\frac{1}{2} \cdot \text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{COO} \\ \diagdown \text{COO} \end{array}$							
110	2	5	CH ₃	CH ₃	I							
111	2	5	C ₂ H ₅	CH ₂ -	Ts							
112	2	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	Ts							
113	2	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	I							
114	2	5	n-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{CHCOO} \\ \\ \text{CHCOO} \end{array}$							
115	2	5	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₈ H ₁₇	Ts							
116	2	6	CH ₃	CH ₃	Ts							
117	2	6	CH ₃	CH ₃								
118	2	6	n-C ₄ H ₉		Ts							
119	2	6	n-C ₄ H ₉									
120	2	6	CH ₃		CH ₃ SO ₃							
121	2	6	n-C ₄ H ₉	CH ₂ -CH=CH ₂	Br							
122	2	5	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₄ -	I							
123	2	7	CH ₃	CH ₃	Br							
124	2	8	n-C ₃ H ₇	CH ₂ -	$\frac{1}{2} \cdot \begin{array}{c} \text{CHCOO} \\ \\ \text{CHCOO} \end{array}$							
125	2	8	iso-C ₃ H ₇	CH ₂ -	Ts							
126	2	8	CH ₃	(CH ₂) ₃ -	Ts							

Bevorzugte Beispiele der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel (I) sind diejenigen der obigen Tabelle 1. Diese Verbindungen umfassen Halogenide und Salze von organischen und anorganischen Säuren der folgenden Sulfoniumverbindungen:

- Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)dipropylsulfonium
- Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)propylpentylsulfonium
- 35 Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)methylphenäthylsulfonium
- Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthylpropylsulfonium
- Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)hexyloctylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)methyloctylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)äthylcyclopentylsulfonium
- 40 Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)äthylcyclohexylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)dihexylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)dibenzylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)dicyclohexylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)diäthylsulfonium
- 45 Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthyl-p-chlorophenylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dipropylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)propylphenäthylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dibutylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dihexylsulfonium
- 50 Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dibenzylsulfonium
- Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthylhexylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)diäthylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)methylpropylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)methylbutylsulfonium
- 55 Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)äthyldecylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)butyl-p-methoxyphenylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)hexylcyclopentylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)hexylcyclohexylsulfonium
- 60 Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)hexylbenzylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)dibenzylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)diphenäthylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)diphenylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)phenylbenzylsulfonium
- 65 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)diäthylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthylpropylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthylcyclohexylsulfonium
- Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dipropylsulfonium

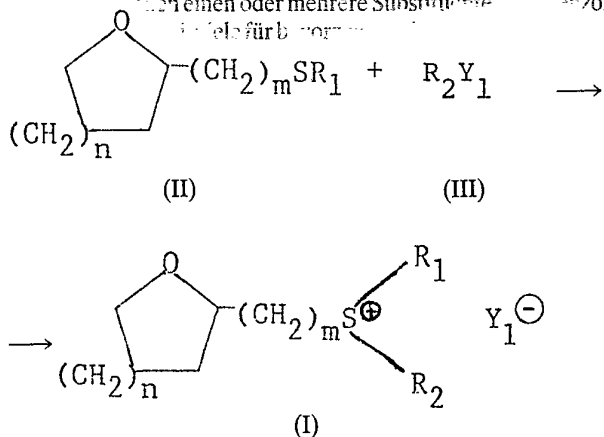
Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dibutylsulfonium
 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)butylcyclohexylsulfonium
 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)didecylsulfonium
 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dicyclopentylsulfonium
 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)cyclopentylcyclohexyl-
 sulfonium
 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)cyclohexylphenäthylsulfonium
 Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)dibenzylsulfonium
 Diäthyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
 Dibenzyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
 Äthylcyclohexyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
 Hexylphenyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
 Methyl-3-butenyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium
 Dibenzyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfonium
 Dicyclohexyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfonium
 Hexylallyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfonium
 Methyl-sec-butyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium
 Dioctyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium
 Benzylphenäthyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium
 Dibutyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
 Isohexylphenyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
 Diphenäthyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
 Dibenzyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfonium
 Äthyl-iso-propyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfonium
 Methyl(tetrahydro-2-pyranyl)pentyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)-
 hexylsulfonium
 Dibenzyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfonium
 Methylpropyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
 Heptylcyclopropylmethyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)-
 hexylsulfonium
 Diphenyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
 Benzylphenäthyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
 Diphenäthyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfonium
 Dimethyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfonium
 Propyloctyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfonium
 Dicyclopentylmethyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfonium
 Diethyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfonium
 Methylpentyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfonium
 Phenylbenzyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfonium
 Dipropyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfonium
 Di-isopropyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfonium
 Methylnonyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfonium
 Äthyl-iso-hexyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfonium
 Dioctyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfonium
 Butylcyclohexyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfonium
 Butylcyclopentyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfonium
 Methylphenäthyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfonium
 Propyl(tetrahydro-2-furanyl)methyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)-
 nonylsulfonium
 Äthyl-m-chlor benzyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfonium
 Methyloctyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonylsulfonium
 Hexylphenyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonylsulfonium
 Di(tetrahydro-2-furanyl)methyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)-
 nonylsulfonium
 Diäthyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfonium
 Äthyl-t-butyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfonium
 Diallyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfonium
 Propyldecyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfonium
 Diäthyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfonium
 Methylhexyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfonium
 Octyldecyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanyl-sulfonium
 Butylallyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanyl-sulfonium
 Äthyl-p-chlorophenyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanyl-
 sulfonium
 Dibutyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanyl-sulfonium

Äthyldecyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanyl-sulfonium
 Äthylcyclohexyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanyl-sulfonium
 Dibutyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanyl-sulfonium
 Dioctyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanyl-sulfonium
 5 Cyclopentylcyclohexyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanyl-
 sulfonium
 Heptyl-(tetrahydro-2-pyranyl)methyl-12-(tetrahydro-2-
 furanyl)dodecanyl-sulfonium
 Äthylbenzyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanyl-sulfonium
 10 Butyldecyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanyl-sulfonium
 Propyl-p-methoxyphenyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanyl-
 sulfonium
 Methyl-isopropyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanyl-sulfonium
 Propylcyclopentyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanyl-
 sulfonium
 15 Hexyldecyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanyl-sulfonium
 Dicyclohexyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanyl-sulfonium
 Hexylcyclopentyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanyl-sulfonium
 Butyl-o-methylphenyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanyl-
 sulfonium
 20 Propylbenzoyloxyäthyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanyl-
 sulfonium
 Butylbenzoyloxyäthyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanyl-
 sulfonium
 25 Dibutyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanyl-sulfonium
 Dinonyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanyl-sulfonium
 Cyclopentylphenäthyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanyl-
 sulfonium
 Hexylcyclohexyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanyl-
 sulfonium
 30 Isopentylcyclohexyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanyl-
 sulfonium
 Hexylcyclohexyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanyl-
 sulfonium
 35 Butyl(tetrahydro-2-furanyl)butyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)-
 tetradecanyl-sulfonium
 Dipropyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanyl-sulfonium
 Nonyldecyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)pentadecanyl-sulfonium
 Butylphenylpropyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)pentadecanyl-
 sulfonium
 40 Benzylcyclopropylmethyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)-
 pentadecanyl-sulfonium
 Hexylbenzyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanyl-sulfonium
 Dihexyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanyl-sulfonium
 45 Dimethyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanyl-sulfonium
 Dicyclopropylmethyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanyl-
 sulfonium.

Die Sulfoniumderivate gemäss der Formel (I) zeigen die verschiedensten, positiven Wirkungen. Unter anderem zeigen sie immunostimulierende Aktivität, Antitumoraktivität, antiinflammatorische Aktivität und analgetische Aktivität. Sie wirken gegen rheumatische Erkrankungen, gegen Auto-Immunsation, gegen Allergien und gegen Asthma. Sie erhöhen die Leberfunktion und wirken infektionshemmend. Sie verhindern Nebenwirkungen anderer Medikamente wie Steroide und Antitumormittel. Sie wirken unterstützend in Immunotherapien, verhindern die Koagulation von roten Blutkörperchen und beeinflussen das Wachstum von Pflanzen und Tieren. Die vorliegend beschriebenen Verbindungen sind daher nützlich als Wirkstoffe in pharmazeutischen Zusammensetzungen und agrochemikalischen Mitteln.

Die Verbindungen gemäss dieser Erfindung werden durch die Umsetzung von Sulfidverbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) erhalten. Diese Umsetzung wird mit Reaktion A bezeichnet:

Reaktion A: neu und Phenylgruppen für R₁ und/oder R₂ in der Formel (I) durch einen oder mehrere Substituenten



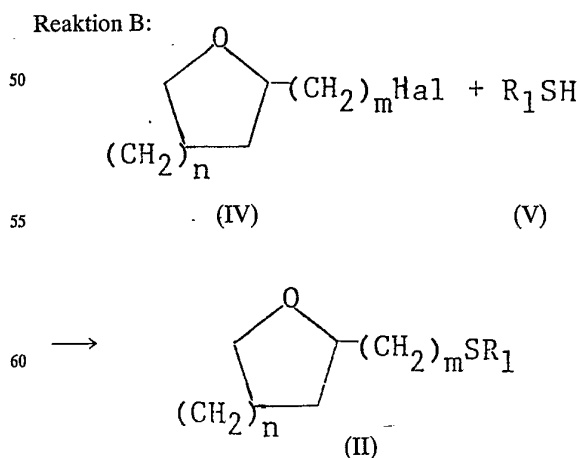
Im obigen Reaktionsschema stehen R₁, R₂, Y₁, n und m für diejenigen Reste, Atome, Zahlen, usw., wie sie im Patentanspruch 1 definiert sind.

Beispiele für Verbindungen der Formel (II), die in der Reaktion A eingesetzt werden können, sind Sulfidverbindungen, in denen R₁, n und m denjenigen der Formel (I) entsprechen. Beispiele solcher Verbindungen werden in der folgenden Liste gegeben:

Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)propylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)cyclopentylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)phenylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)benzylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-furanyl)phenäthylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)cyclohexylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)allylsulfid
Methylen-(tetrahydro-2-pyranyl)phenylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)phenylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-furanyl)-o-methylphenethylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfid
Äthylen-(tetrahydro-2-pyranyl)benzylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)äthylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)propylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)cyclohexylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-furanyl)benzylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)methylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)äthylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)propylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfid
Propylen-(tetrahydro-2-pyranyl)benzylsulfid
Methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid
Nonyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid
(Tetrahydro-2-furanyl)pentyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)-butylsulfid
Butyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfid
Cyclohexyl-4-(tetrahydro-2-pyranyl)butylsulfid
Äthyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfid
Allyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfid

Isopentyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfid
Phenyl-5-(tetrahydro-2-pyranyl)pentylsulfid
Propyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfid
Cyclopentyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfid
sec-Butyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfid
Benzyl-6-(tetrahydro-2-pyranyl)hexylsulfid
Butyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfid
Phenyl-7-(tetrahydro-2-furanyl)heptylsulfid
(Tetrahydro-2-pyranyl)propyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)-heptylsulfid
Phenäthyl-7-(tetrahydro-2-pyranyl)heptylsulfid
Isohexyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfid
Benzyl-8-(tetrahydro-2-furanyl)octylsulfid
Octyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfid
p-Methoxyphenyl-8-(tetrahydro-2-pyranyl)octylsulfid
Decyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)nonylsulfid
(Tetrahydro-2-furanyl)äthyl-9-(tetrahydro-2-furanyl)-nonylsulfid
Phenylpropyl-9-(tetrahydro-2-pyranyl)nonylsulfid
Cyclohexyl-10-(tetrahydro-2-furanyl)decylsulfid
Äthyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)decylsulfid
(Tetrahydro-2-pyranyl)methyl-10-(tetrahydro-2-pyranyl)-decylsulfid
Butyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanyl-sulfid
Benzyl-11-(tetrahydro-2-furanyl)undecanyl-sulfid
Nonyl-11-(tetrahydro-2-pyranyl)undecanyl-sulfid
Hexyl-12-(tetrahydro-2-furanyl)dodecanyl-sulfid
Cyclopropylmethyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanyl-sulfid
Phenäthyl-12-(tetrahydro-2-pyranyl)dodecanyl-sulfid
Methyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanyl-sulfid
Cyclohexyl-13-(tetrahydro-2-furanyl)tridecanyl-sulfid
Benzoyloxymethyl-13-(tetrahydro-2-pyranyl)tridecanyl-sulfid
o-Methylphenäthyl-14-(tetrahydro-2-furanyl)tetradecanyl-sulfid
Isopentyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanyl-sulfid
Hexyl-14-(tetrahydro-2-pyranyl)tetradecanyl-sulfid
Octyl-15-(tetrahydro-2-furanyl)pentadecanyl-sulfid
Methyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanyl-sulfid
Benzyl-15-(tetrahydro-2-pyranyl)pentadecanyl-sulfid.

Die obigen Verbindungen der Formel (II), die in der Reaktion A eingesetzt werden können, sind neu und können beispielsweise durch die Umsetzung gemäss dem folgenden Reaktionsschema erhalten werden. In dieser Reaktion wird ein bekanntes Halogenid der Formel (IV) mit einem bekannten Mercaptan der Formel (V) umgesetzt. Die Umsetzung wird mit Reaktion B bezeichnet.



In den obigen Verbindungen sind R₁, n und m gleich definiert wie im Patentanspruch 1 und Hal steht für Halogen. Die Reaktion B wird in einem Lösungsmittel oder auch in Abwesenheit von Lösungsmitteln ausgeführt. Normalerweise verläuft sie bei

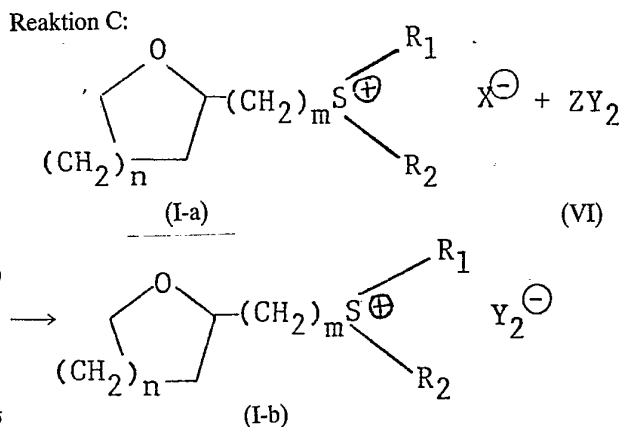
Temperaturen zwischen ungefähr 0 bis ungefähr 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und ungefähr 150°C. Die Dauer der Umsetzung beträgt etwa 0,5 bis 24 Stunden. Bevorzugterweise läuft die Reaktion in Anwesenheit einer basischen Verbindung ab. Beispiele von basischen Verbindungen, die in der Reaktion B eingesetzt werden können, sind Alkalimetalle wie Natrium und Kalium, Alkalimetallhydride wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und Lithiumhydrid, Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid und ähnliche, basisch reagierende Verbindungen. Beispiele für Lösungsmittel, in denen die Reaktion B ausgeführt werden können, sind: Äther wie Äthyläther und Propyläther, polare Lösungsmittel wie Acetonitril, Nitromethan und Pyridin, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan (Methylenchlorid), Dichloräthan (Äthylenchlorid) und Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol und Wasser. Bevorzugterweise werden 1 bis 4 Mole des Mercaptans der Formel (V) eingesetzt pro Mol eines Halogenids der Formel (IV). Die weiter unten folgenden Beispiele werden unter anderem die Reaktion B zur Erlangung der Ausgangsverbindungen der Formel (II) ausführlich erläutern.

Die Verbindungen der Formel (III) für den Einsatz in der Reaktion A sind bekannte Verbindungen. Sie entsprechen bezüglich R_2 und Y_1 den Verbindungen der Formel (I). Bevorzugte Beispiele der genannten Ausgangsverbindungen sind: Methylchlorid, Methyljodid, Äthylbromid, Propylchlorid, Cyclopropylmethyljodid, Butyliodid, Butylbromid, Hexylchlorid, Cyclohexyliodid, Cyclopropylmethylbromid, Cyclohexylbromid, Cyclopentyljodid, Heptyliodid, Nonyliodid, Decylbromid, Allylbromid, Benzylchlorid, Benzylbromid, Octyliodid, Methylmethansulfonat, Äthylmethansulfonat, Methyl-p-toluolsulfonat, Propyl-p-toluolsulfonat, Butyl-p-toluolsulfonat, Octyl-p-toluolsulfonat, Nonyl-p-toluolsulfonat, Äthylnikotinotat, Methylbenzoat und Monomethylphosphat.

Die Reaktion zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen wird in einem Lösungsmittel oder bei Abwesenheit von Lösungsmitteln ausgeführt. Die Reaktionstemperatur beträgt dabei normalerweise etwa -30 bis etwa +150°C, bevorzugterweise 0 bis etwa 100°C. Die Reaktionsdauer beträgt üblicherweise etwa 0,5 bis etwa 24 Stunden. Es ist von Vorteil, die Verbindung der Formel (III) in einer Menge von etwa 1 bis etwa 4 Mole auf 1 Mol der Sulfidverbindung der Formel (II) einzusetzen. Beispiele für Lösungsmittel zur Ausführung der Reaktion A sind: Methanol, Äthanol, Propanol und ähnliche Alkohole, Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Pyridin und ähnliche polare Lösungsmittel, Dichlormethan, Dichloräthan, Chloroform und ähnliche halogenierte Kohlenwasserstoffe, Benzol, Toluol, Xylol und ähnliche aromatische Kohlenwasserstoffe, Äthyläther, Propyläther und ähnliche Äther und weitere, umfassend Aceton, Äthylacetat, Petroläther und Wasser.

Auf die oben angegebene Art und Weise können also die Sulfoniumderivate der Formel (I) hergestellt werden. Das gesuchte Produkt kann aus der Reaktionsmischung mittels üblicher Trennmethoden wie Extraktion, Konzentration, Destillation, Rekristallisation oder Kolonnen-Chromatographie erhalten werden.

Von den erfindungsgemässen Verbindungen, die in der oben beschriebenen Umsetzung erhalten werden, können diejenigen der folgenden Formel (I-a) durch Salzaustausch umgesetzt werden zu anderen Verbindungen der Formel (I-b), die ebenfalls den erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen. Die entsprechende Umsetzung ist im Anspruch 11 definiert und wird durch das folgende Reaktionsschema dargestellt.



Im obigen Reaktionsschema sind R_1 , R_2 , n und m gleich definiert wie im Patentanspruch 1. X steht für ein Halogenatom, Y_2 für ein von X verschiedenes Halogenatom. Y_2 kann auch für einen Rest einer organischen oder anorganischen Säure stehen. Z steht für Silber oder Alkalimetall.

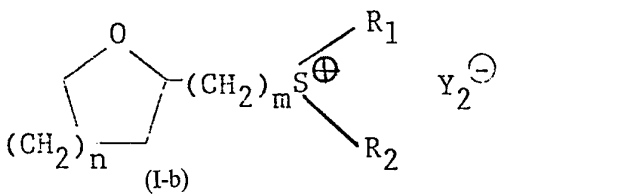
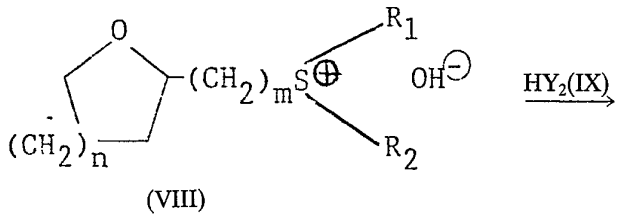
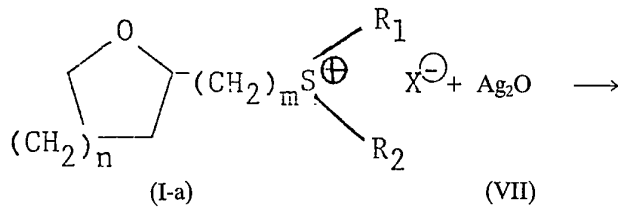
Für die oben beschriebene Salzaustausch-Reaktion kann die Verbindung der Formel (I) in der Reaktionslösung, in der sie erhalten wurde, belassen werden. Die Verbindung kann aber auch aus der genannten Reaktionslösung voreristoliert werden und dann gemäss Reaktion C umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel (VI), die in der Reaktion C eingesetzt werden, umfassen wie gesagt Silber- oder Alkalimetall-Halogenide, bzw. Silber- oder Alkalimetall-Salze von organischen oder anorganischen Säuren. Beispiele für die genannten Halogenide sind Chloride, Bromide und Iodide. Beispiele für die angegebenen anorganischen Säuren sind Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Metaphosphorsäure und Perchlorsäure. Beispiele für die angegebenen organischen Säuren sind Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Maleinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Milchsäure, Weinsäure, Laurinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Linoleinsäure, Oleinsäure, Oxalsäure, Succinsäure, Flaviansäure, Kampher-Sulfonsäure, Ascorbinsäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Picrylsulfonsäure, Benzoesäure, Nikotinsäure, Glycyrrhetinsäure, Glycyrrhizin, 1,5-Naphthalendisulfonsäure, usw.

Beispiele für geeignete Alkalimetallsalze solcher anorganischer oder organischer Säuren sind Natriumsalze, Kaliumsalze und Lithiumsalze.

Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen ungefähr -30 und ungefähr 150°C, bevorzugterweise bei Temperaturen zwischen ungefähr 0 und ungefähr 100°C gefahren werden. Die Reaktionsdauer beträgt in der Regel ungefähr 0,5 bis ungefähr 24 Stunden. Die Menge an Verbindungen der Formel (VI) im Einsatz in der Reaktion C – bezogen auf die Menge des Sulfoniumhalogenids der Formel (I-a), beträgt vorzugsweise etwa 1 bis 4 Mole der genannten Verbindung. Jedes der oben aufgeführten Lösungsmittel für die Reaktion A ist auch für die eben beschriebene Reaktion B geeignet.

Die Salzaustauschreaktion wird auch gemäss der im folgenden beschriebenen Umsetzung ausgeführt. Darin wird ein Sulfoniumhalogenid der Formel (I-a) mit Silberoxyd der Formel (VII) umgesetzt. Das dabei erhaltene Sulfoniumhydroxid der folgenden Formel (VIII) wird dann weiter umgesetzt mit einer Verbindung der Formel (IX), um so das gesuchte Sulfoniumderivat der Formel (I-b) zu erhalten. Die Umsetzung wird mit Reaktion D bezeichnet.



Im obigen Reaktionsschema sind R_1 , R_2 , X , Y_2 , n und m gleich definiert wie im Patentanspruch 1.

Beispiele für Verbindungen der Formel (IX) sind freie organische oder anorganische Säuren, wie sie schon oben bei der Reaktion C ausgeführt worden sind. Wenn auch der obige Prozess dadurch ausgeführt werden kann, dass das Sulfoniumhalogenid der Formel (I-a), das Silberoxid der Formel (VII) und die Verbindung der Formel (IX) in einem geeigneten Behälter gleichzeitig umgesetzt werden, ist es doch von Vorteil, ein Zwei-Schritt-Verfahren zu verwenden. Dabei wird vorerst das Sulfoniumhalogenid mit Silberoxid umgesetzt um so das Sulfoniumhydroxid der Formel (VIII) zu erhalten. Dieses Zwischenprodukt wird dann mit der Verbindung der Formel (IX) in Kontakt gebracht, wodurch die gesuchte Verbindung der Formel (I-b) erhalten wird.

Die Umsetzung wird in der Regel wie folgt durchgeführt:

Das Silberoxid der Formel (VII) wird in Mengen von etwa 1 bis etwa 4 Molen auf 1 Mol des Sulfoniumhalogenides der Formel (I-a) eingesetzt. Die Verbindung der Formel (IX) wird in Mengen von etwa 1 bis 4 Molen auf 1 Mol des Sulfoniumhalogenids der Formel (I-a) eingesetzt. Die Reaktion D kann in den gleichen Lösungsmitteln ausgeführt werden, wie sie schon für die Reaktion C angegeben worden sind. Beide Umsetzungen der Reaktion C können bei Temperaturen zwischen etwa -30 und ungefähr $+150^\circ\text{C}$, bevorzugterweise bei Temperaturen zwischen 0 und ungefähr 100°C ausgeführt werden. Die Reaktionsdauer beträgt ungefähr $0,5$ bis ungefähr 24 Stunden. Nach Abschluss der Salzaustauschreaktion wird die gesuchte Verbindung (I-b) durch bekannte Methoden abgetrennt. Diese Methoden sind dieselben wie bei der Isolierung in der Reaktion A.

Der pharmazeutische Einsatz der erfindungsgemässen Verbindungen kann in den verschiedensten Präparaten geschehen. Beispiele solcher Zubereitungen sind orale Präparate, Injektionslösungen, rektale Suppositorien, usw.

Diese Präparate können in bekannter Art und Weise hergestellt werden. Für die Herstellung von festen Präparaten für die orale Verabreichung, wie Tabletten, beschichtete Tabletten, Granulaten, Pulver und Kapseln, werden dem Wirkstoff Exzipientien, Bindemittel, Disintegratoren, Gleitmittel und Glanzmittel zugegeben. Solche Zusätze sind bekannt. Beispiele für Exzipientien sind Lactose, Saccharose, Natriumchlorid, Glukoselösung, Stärke, Kalziumkarbonat, Kaolin, kristalline Cellulose und Kieselsäure. Beispiele für Bindemittel sind Wasser, Äthanol, Propanol, Glukose, Karboxymethylcellulose, Shellac, Methylcellulose, Kaliumphosphat und Polyvinylpyrrolidon. Beispiele für Disintegratoren sind getrocknete Stärke, Natriumalginat, Agarpulver, Natriumhydrogenkarbonat, Kalziumkarbonat, Natriumlaurylsulfat, Glycerylmonostearat, Stärke und Laktose. Beispiele für Gleitmittel oder Glanzmittel sind gereinigter Talk, Stearinsäuresalz, Borsäurepulver, festes Polyäthylenglykol, usw. Wenn erwünscht, können den festen Präparaten auch Färbungsmittel, Konservierungsmittel, Riech- und Geruchsstoffe, Süsstoffe, usw., zugegeben werden.

Formulierungen von flüssigen Präparaten für die orale Verabreichung umfassen Lösungen, Sirupe, getrocknete Sirupe, usw. Zur Herstellung derselben werden den Wirkstoffen Exzipientien, und falls erwünscht, Geruchsstoffe, Puffersubstanzen, Stabilisatoren, usw., zugegeben. Die erhaltenen Präparate werden oral verabreicht.

Zur Formulierung von parenteralen Lösungen werden den Wirkstoffen pH-kontrollierende Verbindungen, Puffersubstanzen, Stabilisatoren, isotonische Stoffe, Lokalanästhetika, usw., zugegeben. Die genannten Lösungen können subkutan, intramuskular oder intravenös gespritzt werden.

Zur Formulierung von rektal zu verabreichenden Präparaten wie Suppositorien, werden den Wirkstoffen Exzipientien, Oberflächenstoffe usw., zugegeben. Diese Suppositorien werden via Rektum verabreicht.

Die Mengen der wirksamen Sulfonderivate gemäss dieser Erfindung, die den oben genannten Präparaten zugemischt werden, variieren stark. Sie hängen ab von den Symptomen des Patienten und von der Art des Präparates. Normalerweise werden etwa 5 bis 1000 mg Wirkstoff pro Einheit bei oral zu verabreichenden Präparaten enthalten sein. Bei parenteraler Verabreichung enthält eine Dosis etwa $0,5$ bis etwa 500 mg, bei intrarektaler Verabreichung etwa 5 bis etwa 1000 mg. Die Dosierung pro Tag und erwachsener Patient liegt zwischen etwa $0,5$ und 5000 mg der genannten Wirkstoffe.

Weiter unten werden erfindungsgemässe Verbindungen anhand ihrer Herstellungsverfahren näher erläutert. Die Verbindungsnummern in den Beispielen entsprechen denjenigen der vorangehenden Tabelle 1. Im voraus werden jedoch in den Tabellen 2 und 3 die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Verbindungen sowie die Ausbeute der entsprechenden Synthesen angeführt. Diejenigen Verbindungen, welche in Form von Ölen erhalten werden, sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. Darin wird der NMR-Wert, in DMSO-d_6 bestimmt und TMS als interne Standardsubstanz verwendet, aufgeführt. Die anderen Verbindungen (inkl. einige der Verbindungen aus der Tabelle 2) sind in der Tabelle 3 zusammengestellt, in welcher die Angabe «—» in der Kolonne für den Schmelzpunkt anzeigt, dass die Verbindung von öligem Substanz ist.

Tabelle 2

Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
1	$3.65 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array})$ $4.20 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \text{H} \\ \diagup \end{array})$ $3.44 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.86 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$	94,3
3	$4.20 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \text{H} \\ \diagup \end{array})$ $3.42 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.86 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$	95,6
5	$3.73 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array})$ $3.47 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.91 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$	95,2
6	$3.73 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array})$ $3.53 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.94 (6H \text{ } -\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_3)$ $1.08 (3H \text{ } \begin{array}{c} \ominus \\ \text{OCOCH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array})$	94,1 (Beispiel 11) 89,3 (Beispiel 15)
7	$3.74 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array})$ $3.44 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.92 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$ $3.57 (2H \text{ } \begin{array}{c} \ominus \quad \quad \quad \ominus \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{O} \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \end{array})$	93,5
8	$3.77 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array})$ $3.46 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.82 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$ $3.62 (2H \text{ } \begin{array}{c} -\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}- \\ \parallel \quad \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{O} \end{array})$	94,5
9	$3.73 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{H} \end{array})$ $3.42 (2H \text{ } -\text{CH}_2\text{S}^{\oplus})$ $2.91 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$ $6.02 (2H \text{ } -\text{CH}=\text{CH}-)$	95,6

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
10	$3.64 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{ } \text{O} \text{ } \text{C} \text{ } \text{H})$ $4.12 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array})$ $3.12 (2H \text{ } -\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{ } \text{C} \text{ } \text{H})$ $2.87 (6H \text{ } -\text{CH}_3)$	90,7
12	$3.78 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{ } \text{O} \text{ } \text{C} \text{ } \text{H})$ $4.21 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array})$ $2.90 (3H \text{ } -\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3)$ $0.89 (3H \text{ } -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$	93,2
14	$3.71 (2H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{ } \text{O} \text{ } \text{C} \text{ } \text{H})$ $4.19 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array})$ $3.10-3.60 (4H \text{ } \text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-)$ $2.89 (3H \text{ } -\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3)$ $0.80 (3H \text{ } -(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3)$	91,6
16	$4.19 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array})$ $2.89 (3H \text{ } >\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3)$ $0.80 (3H \text{ } -(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3)$	96,1
17	$3.10-3.90 (6H \text{ } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{ } \text{O} \text{ } \text{C} \text{ } \text{H})$ $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$ $4.00-4.30 (1H \text{ } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array})$ $1.39 (6H \text{ } -\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array})$ $0.96 (3H \text{ } -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$	92,5
18	$3.30-3.90 (6H \text{ } -\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}} \begin{array}{l} \text{CH}_2- \\ \text{CH}_2- \end{array})$ $0.93 (3H \text{ } -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)$ $0.86 (3H \text{ } -(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3)$	91,0

Tabelle 2 (Fortsetzung)

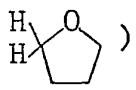
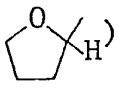
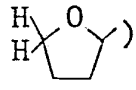
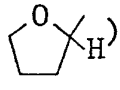
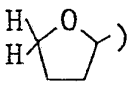
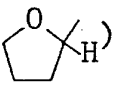
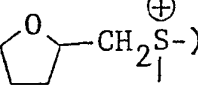

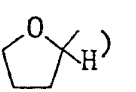

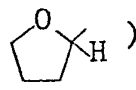
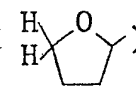
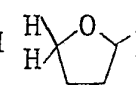
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
19	3.75 (2H ) 4.20 (1H ) 3.39 (2H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$) 2.88 (3H $-\text{CH}_3$)	90,3
21	3.70 (2H ) 4.10 (1H ) 3.50 (2H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$) 3.28 (3H $-\text{CH}_3$)	89,3
23	3.65 (2H ) 4.15 (1H ) 3.45 (2H  $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$) 4.97 (2H $-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$ ) 2.78 (3H $-\text{CH}_3$)	89,9
25	3.90 (1H ) 3.50 (2H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$) 4.80 (4H $-\text{CH}_2-$ )	90,1
27	4.22 (1H ) 3.06 (3H $-\text{CH}_3$) 4.70 (2H $-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$)	91,5
30	3.64 (2H ) 3.36 (2H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$) 2.89 (6H $-\text{CH}_3$)	93,2
32	3.64 (2H ) 3.37 (2H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-$) 2.89 (6H $-\text{CH}_3$)	95,1

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
33	$3.64(2\text{H } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{O})$ $3.36(2\text{H } -\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}})$ $2.88(6\text{H } -\text{CH}_3)$ $1.00(3\text{H } \overset{\ominus}{\text{O}}\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3)$	89,2
34	$3.64(2\text{H } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{O})$ $3.37(2\text{H } -\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}})$ $2.89(6\text{H } -\text{CH}_3)$ $3.47(2\text{H } -\text{CH}_2\text{COO}^{\ominus})$	88,7
35	$3.71(2\text{H } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{O})$ $3.30(2\text{H } -\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}})$ $6.06(2\text{H } -\text{C}-\text{CH}=\text{O})$ $2.84(6\text{H } -\text{CH}_3)$	94,5
36	$3.56(2\text{H } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{O})$ $3.31(2\text{H } -\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}})$ $2.88(6\text{H } -\text{CH}_3)$	93,2
40	$3.61(2\text{H } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{O})$ $3.60-3.90(1\text{H } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array})$ $3.10-3.40(4\text{H } -\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-)$ $2.82(3\text{H } \overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3)$ $0.85(3\text{H } -(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)$	92,9
41	$3.53(2\text{H } \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \text{O})$ $3.40-3.80(1\text{H } \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array})$ $0.85(3\text{H } -(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3)$ $0.96(3\text{H } -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)$	93,2

Tabelle 2 (Fortsetzung)

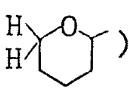
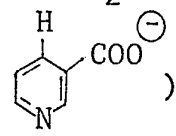
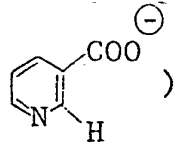
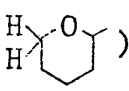

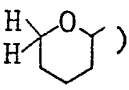

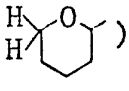
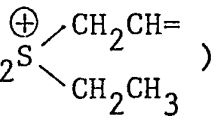
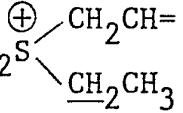
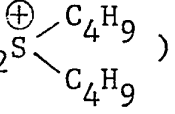
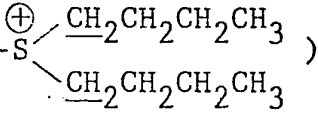
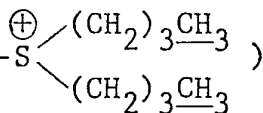
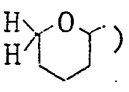
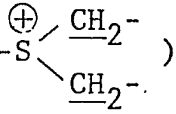
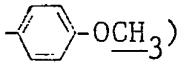
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
51	3.70 (2H ) 3.35 (2H $>\overset{\oplus}{S}CH_2^-$) 2.83 (6H $-CH_3$) 8.02 (1H ) 8.84 (1H )	92,5
52	3.77 (2H ) 3.43 (2H $>\overset{\oplus}{S}-CH_2-$ ) 3.35 (4H $>\overset{\oplus}{S}CH_2CH_3$)	93,8
54	3.70 (2H ) 3.44 (2H $-CH_2-\overset{\oplus}{S}CH_2CH_3$)  1.40 (3H $-CH_2CH_3$)	93,1
56	3.80 (2H ) 3.45 (2H $-CH_2-\overset{\oplus}{S}$ ) 3.32 (2H $-CH_2-\overset{\oplus}{S}$ ) 1.23 (3H $-CH_2CH_3$)	86,5
59	3.36 (2H $-CH_2CH_2-\overset{\oplus}{S}$ ) 2.20 (4H $-CH_2-\overset{\oplus}{S}$ ) 0.89 (6H $-\overset{\oplus}{S}$ )	85,2
61	3.72 (2H ) 3.20 (4H $CH_3-\overset{\oplus}{S}$ ) 3.62 (3H )	89,3

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
65	$2.91(6H \text{ } ^\oplus -S(CH_3)_2)$ $3.1-3.4(2H \text{ } ^\oplus =SCH_2^-)$ $3.4-3.8(3H \text{ } \text{H} \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown H \diagup \end{array} \text{H})$	93,2
66	$2.92(6H \text{ } ^\oplus -S(CH_3)_2)$ $3.2-4.0(5H \text{ } ^\oplus =S-CH_2^-, \text{ } \text{H} \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown H \diagup \end{array} \text{H})$	85,5
67	$2.85(6H \text{ } ^\oplus -S(CH_3)_2)$ $3.2-4.0(6H \text{ } ^\oplus =S-CH_2^-, \text{ } CH_3 \underset{\substack{ \\ OH}}{CH} - COO^\ominus, \text{ } \text{H} \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown H \diagup \end{array} \text{H})$	90,0
68	$1.03(3H \text{ } \underline{CH}_3(CH_2)_3^-)$ $2.88(3H \text{ } ^\oplus =SCH_3)$ $3.1-4.0(7H \text{ } -CH_2 \underset{ }{S}^{\oplus} -CH_2^-, \text{ } \text{H} \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown H \diagup \end{array} \text{H})$	91,5
70	$0.8-1.1(6H \text{ } ^\oplus -S \begin{array}{l} \diagup (CH_2)_3 \underline{CH}_3 \\ \diagdown CHCH_2 \underline{CH}_3 \\ \\ CH_3 \end{array})$ $3.1-3.9(8H, \text{ } -\underline{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ CH(CH_3)}}{S}^{\oplus} - \underline{CH}_2^-, \text{ } \text{H} \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown H \diagup \end{array} \text{H})$	88,8
71	$0.8-1.1(6H \text{ } \underline{CH}_3 \underline{CH}_2 \underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH} \text{ } ^\oplus S - (CH_2)_3 \underline{CH}_3)$ $3.1-3.8(8H \text{ } -\underline{CH} - \underset{\substack{ \\ CH_2^-}}{S}^{\oplus} - \underline{CH}_2^-, \text{ } \text{H} \begin{array}{c} \diagup O \diagdown \\ \diagdown H \diagup \end{array} \text{H})$	92,3

Tabelle 2 (Fortsetzung)

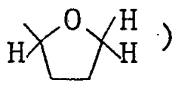
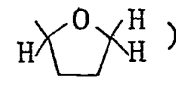

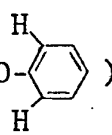
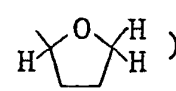
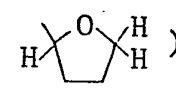
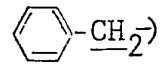
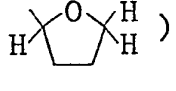
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
	0.86 (3H $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{S}^{\oplus}$)	
72	3.1-4.0 (9H $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2-$, CH_2- , )	93,1
	3.00 (3H $\text{CH}_3\text{S}^{\oplus}$)	
73	3.2-3.9 (7H $-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2-$, CH_2- , )	84,9
	4.66 (2H $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ ) 7.8-8.0 (2H $-\text{OCO}-$ )	
	2.83 (3H $\text{CH}_3-\text{S}^{\oplus}$) 3.40-3.80 (3H )	
74	3.22 (2H $-\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$, CH_2-)	92,1
	3.27 (2H $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$)	
	2.84 (3H $>\text{SCH}_3$) 3.27 (2H $>\text{SCH}_2\text{CH}_3$)	
75	3.72 (2H $>\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_4-$) 3.40-3.80 (3H )	90,8
	3.15-3.80 (2H $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2^{\oplus}(\text{CH}_2)_4-$)	
76	5.0 (2H ) 3.40-3.80 (3H )	90,0
	3.45 (2H $>\text{SCH}_2\text{CH}_3$)	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

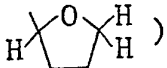
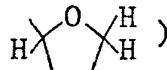


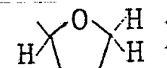

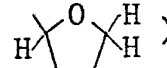

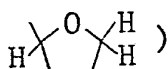
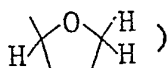
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
77	3.55-3.95 (3H )	93,3
	3.28 (6H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$ CH_2-)	
79	3.10-3.45 (6H $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$ CH_2-)	90,1
	3.40-3.80 (3H )	
80	3.22 (2H $-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$)	81,7
	4.78 (4H $-\text{CH}_2-$ ) 7.35-7.65 (10H )	
	3.40-3.80 (3H )	
81	3.21 (2H $-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$)	90,3
	7.35-7.65 (10H )	
	3.40-3.80 (3H ) 4.77 (4H $-\text{CH}_2-$ )	
82	2.89 (6H $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	90,9
	3.0-3.9 (5H $\geq \overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5-$, )	
83	2.86 (6H $-\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	91,3
	3.0-3.9 (5H $\geq \overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5-$, )	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

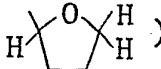
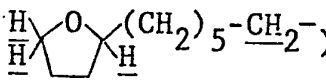
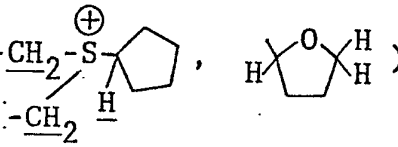
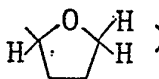
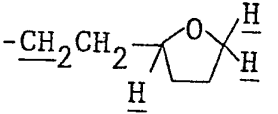
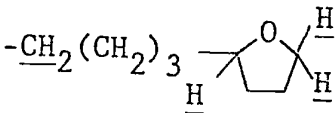
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
	1.33 (6H $(\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2})_2\text{S}^{\oplus}$)	
84	3.0-3.9 (5H $\text{>S-CH}_2(\text{CH}_2)_5^{\oplus}$, )	93,4
	3.28 (4H $(\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2})_2\text{S}^{\oplus}$)	
85	1.33 (6H $(\underline{\text{CH}_3-\text{CH}_2})_2\text{S}^{\oplus}$) 3.29 (4H $(\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2})_2\text{S}^{\oplus}$)	76,3
	3.0-3.9 (5H )	
86	1.00 (3H $\underline{\text{CH}_3}(\text{CH}_2)_2\text{S}^{\oplus}$)	
	3.1-4.0 (8H )	90,3
87	2.83 (3H $\text{>S}^{\oplus}\text{CH}_3$) 3.21 (2H $-(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}\text{S}^{\oplus}$)	92,3
	3.26 (2H $\text{CH}_3\underline{\text{CH}_2}\text{S}^{\oplus}$) 3.40-3.80 (3H )	
	2.87 (3H $\text{CH}_3-\text{S}^{\oplus}$)	
88	3.0-4.0 (10H )	80,9
	 5.01 (2H $\text{H}_2\text{PO}_4^{\ominus}$)	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

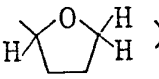
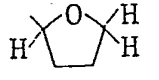
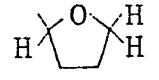
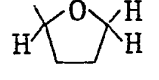


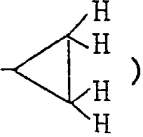
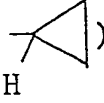
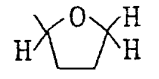
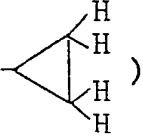
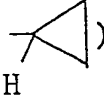
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
89	3.15-3.40 (2H - (CH ₂) ₆ CH ₂ S ⁺)	80,3
	3.27 (4H - S ⁺ CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃)	
	3.40-3.80 (3H )	
90	2.86 (6H - S ⁺ (CH ₃) ₂) 3.05-3.35 (2H - CH ₂ -S ⁺)	92,3
	3.40-3.80 (3H )	
	2.96 (6H - S ⁺ (CH ₃) ₂) 3.05-3.35 (2H - CH ₂ -S ⁺)	
91	3.40-3.80 (3H )	90,0
	2.87 (3H >S ⁺ CH ₃) 3.02-3.37 (2H - (CH ₂) ₈ CH ₂ S ⁺)	
	3.27 (2H >S ⁺ -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃)	
92	3.40-3.80 (3H )	83,9
	2.87 (3H >S ⁺ CH ₃) 3.02-3.37 (2H - (CH ₂) ₈ CH ₂ S ⁺)	
	3.27 (2H >S ⁺ -CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃)	
93	3.15-3.40 (2H - (CH ₂) ₉ CH ₂ S ⁺) 3.23 (2H >S ⁺ CH ₂ CH ₃)	91,2
	3.40-3.80 (3H ) 8.12 (2H )	
	0.4-0.8 (4H ) 1.14 (1H )	
94	2.85 (3H >S ⁺ CH ₃) 3.15-3.40 (2H - (CH ₂) ₉ CH ₂ S ⁺)	90,3
	3.40-3.80 (3H )	
	0.4-0.8 (4H ) 1.14 (1H )	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
95	$3.02-3.38 (2H - (CH_2)_{11} \overset{\oplus}{CH_2} S \leq)$ $3.23 (2H \overset{\oplus}{>SCH_2} CH_3)$ $3.4-3.8 (3H \text{)$ $7.8-8.2 (4H \text{)$	88,9
96	$3.0-3.9 (6H - (CH_2)_{11} \overset{\oplus}{CH_2} S \leq, \text{ ,)$ $3.26 (2H \overset{\oplus}{>SCH_2} CH_3)$	87,3
97	$3.05-3.35 (2H - (CH_2)_{14} \overset{\oplus}{CH_2} S \leq)$ $3.27 (2H \overset{\oplus}{>SCH_2} (CH_2)_2 CH_3)$ $3.60 (1H - \underline{CH} (CH_3)_2)$ $3.40-3.80 (3H \text{)$	88,7
98	$0.92 (3H -CH_3)$ $5.0-6.4 (5H -CH_2-CH=CH_2)$ $3.05-3.35 (2H - (CH_2)_{14} \overset{\oplus}{CH_2} S \leq)$ $3.26 (2H \overset{\oplus}{>SCH_2} (CH_2)_2 CH_3)$ $3.30-3.70 (3H \text{)$	90,2
99	$2.88 (6H \overset{\oplus}{-S(CH_3)_2})$ $3.20 (2H \text{)$ $3.23 (2H \overset{\oplus}{>S-CH_2-})$ $3.78 (1H \text{)$	85,3
101	$2.96 (6H \overset{\oplus}{-S(CH_3)_2})$ $3.24 (4H \overset{\oplus}{>SCH_2} (CH_2)_3, \text{)$ $3.80 (1H \text{)$	87,9

Tabelle 2 (Fortsetzung)

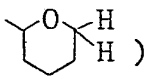
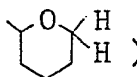
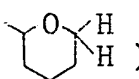
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
102	$2.88 (6H \text{ } ^\oplus \text{ } -S(CH_3)_2)$ $3.28 (4H \text{ } ^\oplus \text{ } >SCH_2-$, ) $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$	91,1
103	$3.10 (2H \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ $3.32 (3H \text{ } CH_3 \text{ } ^\oplus \text{ } -S-)$ $3.60 (2H \text{ } ^\oplus \text{ } >SCH_2(CH_2)_3-)$ $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ $7.78 (3H \text{ } \text{H} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ $8.12 (2H \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$	92,1
104	$3.10 (2H \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ $3.32 (3H \text{ } CH_3 \text{ } ^\oplus \text{ } -S-)$ $3.60 (2H \text{ } ^\oplus \text{ } >SCH_2(CH_2)_3-)$ $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ $7.78 (3H \text{ } \text{H} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ $8.07 (2H \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$	91,3
105	$1.33 (3H \text{ } ^\oplus \text{ } >SCH_2CH_3)$ $1.87 (3H \text{ } ^\oplus \text{ } >S(CH_2)_6CH_3)$ $3.27 (8H \text{ } -CH_2 \text{ } ^\oplus \text{ } SCH_2-$, ) $3.80 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ CH_2-	91,3
106	$3.20 (4H \text{ } ^\oplus \text{ } >SCH_2-$, ) $3.60 (1H \text{ } S-CH \text{ } ^\oplus \text{ } C_2H_5)$ $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H} \text{ } \text{H})$ CH_3	90,2

Tabelle 2 (Fortsetzung)

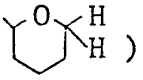
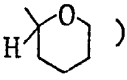
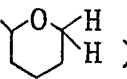
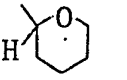
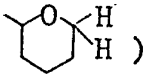
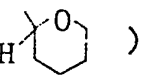
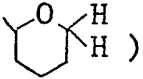


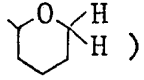
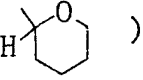
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
107	3.22 (2H ) 3.24 (2H $\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3^-$) 3.70 (2H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CHCH}_2\text{CH}_3)_2$) 3.8 (1H ) CH_3	86,5
109	2.84 (6H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$) 3.20 (2H ) 3.28 (2H $\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4^-$) 3.80 (1H )	90,0
110	1.92 (6H $(\text{CH}_3)_2\overset{\oplus}{\text{S}}^-$) 3.24 (4H $\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4^-$, ) 3.80 (1H )	94,1
111	3.20 (2H ) 3.23 (4H $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3.78 (1H ) 5.0 (2H $-\text{CH}_2-$ )	89,2
112	0.9-1.1 (6H $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\overset{\oplus}{\text{S}}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 3.27 (8H $-\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_2-$, ) CH_2^- 3.78 (1H )	91,7

Tabelle 2 (Fortsetzung)

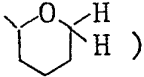
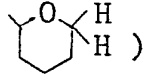
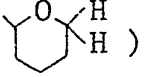
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
113	$3.10-3.30 (4H \text{ } \overset{\oplus}{-S}CH_2C_3H_7)$ $3.24 (4H \text{ } \overset{\oplus}{>S}CH_2(CH_2)_4^-)$,  $3.80 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H})$	90,5
114	$3.10-3.30 (4H \text{ } CH_3CH_2CH_2\overset{\oplus}{S}-)$ $3.22 (2H \text{ } \overset{\oplus}{=S}-CH_2(CH_2)_4)$ $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H})$	92,4
115	$1.87 (6H \text{ } \underline{CH}_3(CH_2)_7\overset{\oplus}{S}(CH_2)_4\underline{CH}_3)$ $3.25 (8H \text{ } -CH_2\overset{\oplus}{S}CH_2-)$,  $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H})$	87,5
117	$2.85 (6H \text{ } \overset{\oplus}{-S}(CH_3)_2)$ $3.20 (4H \text{ } \overset{\oplus}{>S}CH_2(CH_2)_5^-)$,  $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H})$	93,5
118	$1.92 (3H \text{ } \underline{CH}_3(CH_2)_3\overset{\oplus}{S}-)$ $3.20 (2H \text{ } \text{O} \text{ } \text{H})$ $3.25 (4H \text{ } -CH_2\overset{\oplus}{S}-CH_2-)$ $3.78 (1H \text{ } \text{H} \text{ } \text{O} \text{ } \text{H})$	92,7

Tabelle 2 (Fortsetzung)

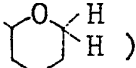
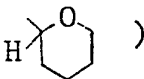
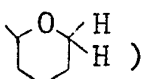
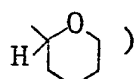
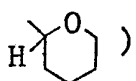
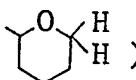
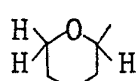
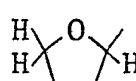
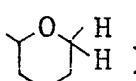
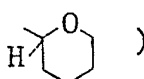
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
	3.21 (2H )	
119	3.26 (4H $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}-$) $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2$ 3.78 (1H )	89,9
120	3.10 (2H ) 3.32 (3H $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_3$) 3.60 (2H $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5-$) 3.78 (1H )	92,5
121	1.92 (3H $\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 3.80 (1H ) 3.22 (6H $\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5-$, ) $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$	90,8
122	0.91 (3H $\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 3.2-3.9 (12H  ,  , $-\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2-$) CH_2	93,5
123	2.92 (6H $\text{S}^{\oplus}(\text{CH}_3)_2$) 3.24 (4H $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}-$, ) 3.80 (1H )	92,2

Tabelle 2 (Fortsetzung)

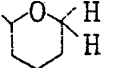
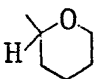
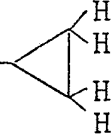
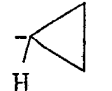
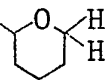
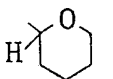
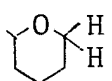
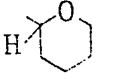
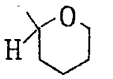
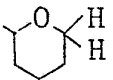
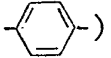
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
	1.00 (3H $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 4.78 (2H $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)	
124	3.20 (2H ) 3.22 (2H $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$) 3.27 (2H $=\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 3.78 (1H )	90,0
125	0.4-0.8 (4H ) 1.14 (1H ) 3.20 (4H $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$, ) 3.30 (2H $-\text{CH}_2-\text{Cyclopropane}$) 3.60 (1H $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 3.78 (1H )	87,6
126	2.84 (3H $=\text{S}^{\oplus}\text{CH}_3$) 3.22 (2H $=\text{S}^{\oplus}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$) 3.24 (6H $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$, ) 3.80 (2H )	90,5
127	3.14 (3H $=\text{S}^{\oplus}-\text{CH}_3$) 3.78 (1H ) 3.21 (2H ) 7.13-7.90 (4H ) 3.26 (2H $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{S}^{\oplus}$) 3.76 (3H $-\text{OCH}_3$)	85,6

Tabelle 2 (Fortsetzung)

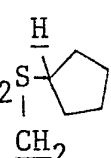
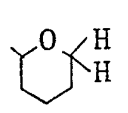

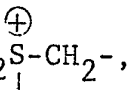
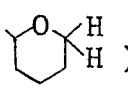


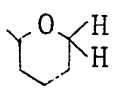

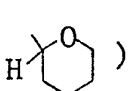
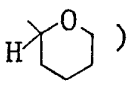
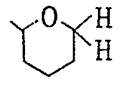
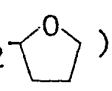
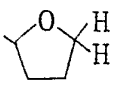
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
	1.0 (3H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)	
128	3.2-3.6 (7H $-\text{CH}_2\text{S}-$  , ) 3.84 (1H )	87,5
	0.87 (3H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$) 2.84 (3H $\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_3$)	
129	3.25 (6H $-\text{CH}_2\text{S}-$  , ) 3.78 (1H )	83,3
	1.0 (3H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$) 3.50 (2H $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )	
130	3.20 (2H ) 3.60 (2H $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 3.22 (2H $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}=$) 3.78 (1H ) 3.27 (2H $\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$)	89,6
	1.00 (3H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) 3.80 (1H )	
131	3.24 (4H $-(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}=$, ) 3.27 (2H $\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$) 3.34 (2H $\overset{\oplus}{\text{S}}\text{CH}_2-$ ) 3.65 (2H )	85,9

Tabelle 2 (Fortsetzung)

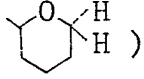

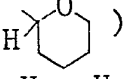
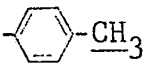
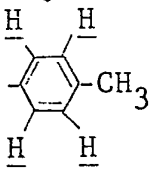
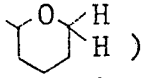
Verbindungs-Nr.	NMR (δ ppm)	Ausbeute (%)
	2.85 (6H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$)	
132	3.20 (4H $\text{-CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_3)_2$),  3.78 (1H )	82,4
133	0.92 (3H $\overset{\oplus}{\text{S}}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$) 3.78 (1H  2.35 (3H ) 7.6-8.0 (4H ) 80,1 3.21 (2H ) 3.26 (4H $\text{-CH}_2\overset{\oplus}{\text{S}}\text{-CH}_2\text{-}$)	

Tabelle 3

30

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb. Nr.	Elementaranalyse			Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)	Verb. Nr.	Elementaranalyse			Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)
	Berechn. (%)	Gef. (%)					Berechn. (%)	Gef. (%)			
2	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			205 -206	95,0	24	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			129 -130	91,3
	C	35,53	35,46				C	44,27	44,34		
	H	3,90	3,94				H	4,11	3,96		
	N	9,56	9,45		N	8,15	7,91				
4	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot (9/10)\text{H}_2\text{O}$			63 - 64	90,5	26	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			148 -149	92,5
	C	45,70	45,69				C	50,76	50,88		
	H	8,50	8,78				H	4,26	4,10		
	N	4,10	4,29		N	7,10	6,98				
11	$\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{O}_{17}\text{S}$			204 -205	87,0	28	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_2$			180 -182	90,5
	C	60,72	60,77				C	43,98	44,02		
	H	7,90	7,81				H	4,04	3,96		
13	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			107 -108	95,0	29	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2$			131,5-132	94,9
	C	39,91	39,85				C	54,19	54,25		
	H	4,81	4,88				H	7,28	7,54		
	N	8,73	8,71		N	7,33	7,22				
15	$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			118,5-119,5	93,2	31	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OSI}$			87,5- 88	95,0
	C	46,71	46,42				C	33,34	33,62		
	H	6,24	6,32				H	5,95	5,93		
	N	7,43	7,63		N						
20	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			111 -112	89,9	37	$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot (7/6)\text{H}_2\text{O}$			69 - 70	92,0
	C	41,37	41,60				C	46,79	46,65		
	H	4,70	4,59				H	8,75	8,86		
	N	8,51	8,31		N	3,90	4,20				
22	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}_2$			171 -172	92,1	38	$\text{C}_{30}\text{H}_{78}\text{O}_{17}\text{S}$			202 -203	89,9
	C	43,11	42,98				C	61,08	61,29		
	H	3,82	3,60				H	7,10	7,20		
	N	8,38	8,09		N						

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb. Nr.	Elementaranalyse			Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)	
	Berechn. (%)	Gef. (%)				
39	$C_{17}H_{25}N_3O_{10}S_2$			100	-101	95,6
	C	41,21	41,12			
	H	5,09	5,19			
	N	8,48	8,43			
43	$C_{17}H_{25}N_3O_{10}S_2$			116	-117,5	96,1
	C	41,21	41,10			
	H	5,09	5,09			
	N	8,48	8,42			
46	$C_{16}H_{26}O_4S_2$			129	-130	90,1
	C	55,46	55,51			
	H	7,56	7,80			
49	$C_{22}H_{26}N_3O_{10}S_2Cl$			116,5-117	88,8	
	C	44,63	44,69			
	H	4,43	4,53			
	N	7,10	7,12			
50	$C_{15}H_{24}O_4S_2$			97	-98	93,9
	C	54,19	54,16			
	H	7,28	7,39			
53	$C_{16}H_{23}N_3O_{10}S_2$			155	-156	93,2
	C	39,91	39,66			
	H	4,81	4,88			
	N	8,73	9,01			
55	$C_{20}H_{29}N_3O_{10}S_2$			123	-124	91,1
	C	44,85	44,64			
	H	5,46	5,70			
	N	7,85	8,14			
57	$C_{17}H_{23}N_3O_{10}S_2$			120	-120,5	89,3
	C	40,70	40,94			
	H	4,62	4,72			
	N	8,38	8,66			
58	$C_{16}H_{26}O_4S_2$			126,5-127	92,1	
	C	55,46	55,33			
	H	7,56	7,88			
60	$C_{21}H_{33}N_3O_{10}S_2$			95	-96	93,3
	C	45,72	45,79			
	H	6,03	6,32			
	N	7,62	7,41			
62	$C_{24}H_{31}N_3O_{11}S_2$			100	-101	86,9
	C	49,91	50,05			
	H	4,99	4,98			
	N	6,72	6,61			
63	$C_{17}H_{28}O_4S_2$			120	-121	95,0
	C	56,63	56,71			
	H	7,83	7,96			
64	$C_{17}H_{28}O_4S_2$			166,5-167,5	94,5	
	C	56,63	56,60			
	H	7,83	7,85			

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb. 5 Nr.	Elementaranalyse			Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)	
	Berechn. (%)	Gef. (%)				
69	$C_{19}H_{29}N_3O_{10}S_2$			105	-105,5	90,2
	C	43,59	43,29			
	H	5,58	5,52			
	N	8,03	8,14			
71	$C_{23}H_{40}O_4S_2$			—	92,3	
	C	62,12	62,11			
	H	9,07	9,19			
72	$C_{27}H_{48}O_4S_2$			—	93,1	
	C	64,76	65,01			
	H	9,66	9,77			
73	$C_{25}H_{34}O_6S_2$			—	84,9	
	C	60,70	60,89			
	H	6,93	6,90			
76	$C_{25}H_{36}O_4S_2$			—	90,0	
	C	64,62	64,88			
	H	7,81	7,79			
78	$C_{18}H_{37}IOS$			—	92,5	
	C	50,46	50,49			
	H	8,70	8,88			
80	$C_{30}H_{38}O_4S_2$			—	81,7	
	C	68,41	68,49			
	H	7,27	7,39			
84	$C_{14}H_{29}IOS$			—	93,4	
	C	45,16	45,08			
	H	7,85	7,76			
85	$C_{20}H_{33}NO_3S$			—	76,3	
	C	65,36	65,31			
	H	9,05	9,17			
	N	3,81	3,69			
86	$C_{25}H_{42}O_4S_2$			—	90,3	
	C	63,79	63,82			
	H	8,99	9,12			
87	$C_{12}H_{25}BrOS$			—	92,3	
	C	48,48	48,59			
	H	8,48	8,31			
100	$C_{18}H_{30}O_4S_2$			166	-167	93,2
	C	57,72	57,61			
	H	8,07	8,05			
105	$C_{18}H_{37}IOS$			—	91,3	
	C	50,46	50,42			
	H	8,70	8,76			
106	$C_{24}H_{42}O_4S_2$			—	90,2	
	C	62,84	62,80			
	H	9,23	9,20			
108	$C_{19}H_{32}O_4S_2$			254	-255	90,5
	C	58,73	58,59			
	H	8,30	8,55			

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb. Nr.	Elementaranalyse		Schmelzpunkt (°C)	Ausbeute (%)
	Berechn. (%)	Gef. (%)		
110	C ₁₂ H ₂₅ IOS		—	94,1
	C	41,86		
	H	7,32	7,28	
111	C ₂₆ H ₃₇ ClO ₄ S ₂		—	89,2
	C	60,86		
	H	7,27	7,30	
116	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ S ₂		139 -140	92,1
	C	59,66		
	H	8,51	8,66	
118	C ₂₈ H ₄₈ O ₄ S ₂		—	92,7
	C	65,58		
	H	9,43	9,44	

In folgenden werden in den Vergleichsbeispielen 1 bis 4 Herstellungsweisen für den Erhalt der Ausgangs-Sulfidverbindungen und in den darauffolgenden eigentlichen Beispielen die erfindungsgemässen Verbindungen anhand der Herstellungs-methoden erläutert.

Vergleichsbeispiel 1

50 g Methylmercaptan werden in 100 ml einer 18%igen, wässrigen Lösung von Natriumhydroxid gegeben. Die Mischung wird mit 50 g Methylen(tetrahydro-2-pyran)chlorid versetzt. Nun wird die Reaktionsmischung 5 Stunden lang auf Rückflusstemperatur gehalten und dann abgekühlt. Sie wird nun mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Phase wird nun abdestilliert und es werden 37,5 g Methylen(tetrahydro-2-pyran)methylsulfid mit einem Siedepunkt von 69 bis 70°C bei 10 mm Hg erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 69,1%.

Vergleichsbeispiel 2

14 g Natrium werden in 350 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird vorerst mit 63 g Methylmercaptan und anschliessend mit 75 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)chlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden lang auf Rückflusstemperatur gehalten, dann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird abdestilliert und man erhält so 6,6 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)methylchlorid mit einem Siedepunkt von 113°C bei 33 mm Hg. Dies entspricht einer Ausbeute von 93,7%.

Vergleichsbeispiel 3

0,5 g Natrium werden in 50 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird zuerst mit 2,8 g n-Octylmercaptan und dann mit 3 g 5-(tetrahydro-2-pyran)n-pentylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden lang auf eine Temperatur von 60 bis 70°C erhitzt. Nun wird die Reaktionsmischung abdestilliert, um das Lösungsmittel zu erhalten. Zum Rückstand werden Wasser und Chloroform gegeben und dieser damit extrahiert. Die Chloroformphase wird abfiltriert und man erhält schliesslich 4,5 g n-Octyl-5-(tetrahydro-2-pyran)pentylsulfid mit einem Siedepunkt von 160 bis 163°C bei 2 bis 3 mm Hg. Dies entspricht einer Ausbeute von 95,4%.

Vergleichsbeispiel 4

Zu 210 ml einer 10%igen wässrigen Lösung von Kaliumhydroxid werden 25 g Methylmercaptan gegeben. Die Mischung wird dann mit 71 g 4-(tetrahydro-2-furanyl)butylbromid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung abfiltriert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Anschliessend wird gleich verfahren wie im Vergleichsbeispiel 3. Man erhält so 56,1 g Methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid mit einem Siedepunkt von 101 bis 102°C bei 4 bis 5 mm Hg. Dies entspricht einer Ausbeute von 93,9%.

Beispiel 1

In 70 ml Äther werden 15 g Methylen(tetrahydro-2-pyran)methylsulfid und 38 g Methyl-p-toluolsulfonat gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 8 Stunden lang gerührt. Unlösliche Stoffe werden daraus abfiltriert und aus Acetonitril/Äther rekristallisiert. Erhalten werden so 32,1 g Methylen(tetrahydro-2-pyran)dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 50). Dies entspricht einer Ausbeute von 93,9%.

Beispiel 2

Eine Mischung aus 10,2 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)methylsulfid und 19 g Methyl-p-toluolsulfonat wird 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird nun mit Äther versetzt und die unlöslichen Stoffe daraus abfiltriert und aus Methylenchlorid/Äther rekristallisiert. Erhalten werden so 22,1 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 29). Dies entspricht einer Ausbeute von 94,9%.

Beispiel 3

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 2 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 1, 12, 19, 21, 23, 42, 44, 46, 58 und 63 erhalten.

Beispiel 4

Zu einer Lösung von 3,2 g Methylen(tetrahydro-2-pyran)äthylsulfid in 30 ml Methylenchlorid werden vorerst 6,0 g Äthyljodid und dann 5,6 g Silber-p-toluolsulfonat gegeben. Die Reaktionsmischung wird dann bei Raumtemperatur 8 Stunden lang gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung abfiltriert und das Filtrat, nach Zugabe von H₂S und Aktivkohle nochmals filtriert. Das dann erhaltene Filtrat wird konzentriert. Das Konzentrat wird mit Methylenchlorid/Äther gereinigt und man erhält so 6,3 g Methylen(tetrahydro-2-pyran)diäthylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 52). Dies entspricht einer Ausbeute von 93,8%.

Beispiel 5

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 4 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 17, 18, 25, 27, 40, 41, 45, 48, 54, 56, 59 und 61 erhalten.

Beispiel 6

9,5 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfonium-p-toluolsulfonat werden in Wasser gelöst. Die Lösung wird dann mit 12,6 g Natriumpicrylsulfonat versetzt. Die erhaltenen Kristalle werden abgetrennt und aus Äthanol rekristallisiert. Erhalten werden so 12,5 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumpicrylsulfonat (Verbindung 2). Die Ausbeute beträgt 95%.

Beispiel 7

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 6 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 13, 15, 20, 22, 24, 26, 28, 39, 43, 49, 53, 55, 57, 60 und 62 erhalten.

Beispiel 8

Eine Mischung aus 13,2 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)-methylsulfid und 30 g Methyljodid wird 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird dann mit Äther versetzt und die unlöslichen Stoffe abfiltriert. Die abfiltrierten Feststoffe werden mittels Acetonitriläther gereinigt und man erhält so 26 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumiodid (Verbindung 3). Die Ausbeute beträgt 95,6%.

Beispiel 9

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 8 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 16, 30 und 31 erhalten.

Beispiel 10

In 200 ml Äthanol werden 13,7 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumiodid und 15,7 g Silbercyclohexylsulfamat gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden lang gerührt. Dann wird abfiltriert und das Filtrat mit H₂S und Aktivkohle versetzt. Nun wird nochmals abfiltriert und das Filtrat aufkonzentriert. Das Konzentrat wird aus Äthanol/Äther rekristallisiert und man erhält so 15,4 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumcyclohexylsulfamat (Verbindung 4). Die Ausbeute beträgt 90,5%.

Beispiel 11

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 10 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 5 bis 10, 32 bis 36, 47 und 51 erhalten.

Beispiel 12

Zu 60 ml Acetonitril werden 9,8 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumchlorid und 17 g Silbercyclohexylsulfamat gegeben. Die Mischung wird dann bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung weiter behandelt wie im Beispiel 10. Erhalten werden so 15,6 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumcyclohexylsulfamat (Beispiel 37). Dies entspricht einer Ausbeute von 92%.

Beispiel 13

In 150 ml Acetonitril werden 18,3 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)methyl-n-decylsulfoniumiodid gelöst. Die Lösung wird nach Zugabe von 13 g Silber-p-toluolsulfamat 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat wird mit H₂S versetzt und dann nochmals filtriert und das zweite Filtrat wird konzentriert. Das Konzentrat wird mittels Methylenchlorid/Äther gereinigt und man erhält so 18,6 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)methyl-n-decylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 14). Die Ausbeute beträgt 91,6%.

Beispiel 14

13,7 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumiodid werden in 400 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 41,2 g Silberoxid versetzt und dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird abfiltriert und das Filtrat mit 41,2 g Glycyrrhizin in 300 ml Methanol versetzt. Die Mischung wird dann aufkonzentriert und das Konzentrat aus Chloroform/Äther rekristallisiert. Erhalten werden 42 g Äthylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumglycyrrhizinat (Verbindung 38). Die Ausbeute beträgt 89,9%.

Beispiel 15

26 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumiodid werden in 400 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 23 g Silberoxid versetzt und dann 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird abfiltriert. Zum Filtrat werden 10 g Milchsäure in 50 ml Methanol gegeben und die Reaktionsmischung konzentriert. Das Konzentrat wird aus Methanol/Äther rekristallisiert, erhalten werden 20 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumlactat (Verbindung 6). Die Ausbeute beträgt 89,3%.

Beispiel 16

13 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumiodid werden in 800 ml Methanol aufgelöst. Die Lösung wird mit 41,2 g Silberoxid versetzt und dann bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Dann wird abfiltriert. Zum Filtrat wird eine Lösung von 41,2 g Glycyrrhizin in 400 ml Methanol gegeben. Die Mischung wird dann konzentriert und das Konzentrat aus Chloroform/Äther rekristallisiert. Erhalten werden 40 g Methylen(tetrahydro-2-furanyl)dimethylsulfoniumglycyrrhizinat (Verbindung 11). Die Ausbeute beträgt 87%.

Beispiel 17

8,7 g Methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid und 20 g Methyl-p-toluolsulfonat werden 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Äther zugegeben und die unlöslichen Stoffe abfiltriert. Dieselben werden nun aus Äthanol/Äther rekristallisiert und man erhält 17,0 g Dimethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 64). Die Ausbeute beträgt 94,5%.

Beispiel 18

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 17 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 69, 100 und 116 erhalten.

Beispiel 19

12,4 g 2-Benzoyloxyäthyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid und 2,1 g Methyl-p-toluolsulfonat werden zusammen 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit Äther versetzt und die unlöslichen Feststoffe abgetrennt. Nach Rekristallisation derselben aus Methylenchlorid/Äther werden 16,9 g 2-Benzoyloxyäthylmethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 73) erhalten. Die Ausbeute beträgt 84,9%.

Beispiel 20

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 19 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 68, 92, 94, 104 und 120 erhalten.

Beispiel 21

Zu 50 ml Äthanol werden 2,64 g Benzyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfid und 40 g Äthyl-p-toluolsulfonat gegeben. Die Mischung wird 7 Stunden lang auf einer Temperatur von 50 bis 60°C gehalten. Die Reaktionsmischung wird dann abdestilliert, um das Äthanol zu entfernen. Zum Rückstand wird Äther gegeben und die unlöslichen Feststoffe werden abgetrennt. Nach Reinigung derselben in Methylenchlorid/Äther werden 4,2 g Benzyläthyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 76) von öligem Konsistenz erhalten. Die Ausbeute beträgt 90%.

Beispiel 22

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 21 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 74, 89 und 111 erhalten.

Beispiel 23

Zu 50 ml Dimethylformamid werden 4,32 g Äthyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfid und 4,5 g Äthyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden lang auf einer Temperatur von 70 bis 80°C gehalten. Dann wird die Reaktionsmischung abdestilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird mit Äther versetzt und die unlöslichen Feststoffe abgetrennt. Nach Reinigung derselben aus Methylenchlorid/Äther ergeben sich 5,6 g Diäthyl-6-(tetrahydro-2-furanyl)hexylsulfoniumnikotinat (Verbindung 85) von öligem Konsistenz. Dies entspricht einer Ausbeute von 76,3%.

Beispiel 24

Zu 10 ml Methylenchlorid werden 1,0 g Methyl-5-(tetrahydro-2-pyran-2-yl)pentylsulfid und 1,5 g Methyljodid gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur 7 Stunden lang gerührt. Dann wird sie mit Äther versetzt und die unlöslichen Feststoffe werden abgetrennt. Dieselben werden dann in Methylenchlorid/Äther gereinigt und man erhält 1,6 Dimethyl-6-(tetrahydro-2-pyran-2-yl)pentylsulfoniumiodid (Verbindung 110). Die Ausbeute beträgt 94,1%.

Beispiel 25

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 24 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 65, 70, 78, 81, 82, 84, 87, 90, 91, 97, 101, 105, 107, 113, 121, 122, 123, 127, 128 und 131 erhalten.

Beispiel 26

Zu 100 ml Acetonitril werden 8,7 g Methyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfid, 10,8 g Silberlactat und 14,2 g Methyljodid gegeben. Die Reaktionsmischung wird nun 8 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung abfiltriert und mit H₂S versetzt. Die Mischung wird nochmals filtriert und das Filtrat aufkonzentriert. Das Konzentrat wird mit Methylenchlorid/Petroläther gereinigt und man erhält 12,5 g Dimethyl-4-(tetrahydro-2-furanyl)butylsulfoniumlactat (Verbindung 67). Die Ausbeute beträgt 90%.

Beispiel 27

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 26 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 66, 72, 77, 86, 88, 93, 95, 96, 98, 103, 109, 115, 117, 118, 119, 124, 125, 126, 129, 130, 132 und 133 erhalten.

Beispiel 28

Zu 100 ml Nitromethan werden 4,14 g Butylpropyl-5-(tetrahydro-2-pyran-2-yl)pentylsulfoniumiodid und 3,1 g Silber-p-toluolsulfonat gegeben. Die Reaktionsmischung wird dann 3 Stunden bei 40 bis 50°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung filtriert, das Filtrat mit H₂S versetzt und nochmals filtriert. Das zweite Filtrat wird konzentriert und das Konzentrat gereinigt in Methylenchlorid/Äther. Erhalten werden so 4,2 g Butylpropyl-5-(tetrahydro-2-pyran-2-yl)pentylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 112). Die Ausbeute beträgt 91,7%.

Beispiel 29

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 28 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 71, 79, 99 und 102 erhalten.

Beispiel 30

Zu 50 ml Äthanol werden 4,35 g Dibenzyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfoniumbromid und 3,3 g Kalium-p-toluolsulfonat gegeben. Die Mischung wird 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Äther bildet sich ein

öliges Produkt. Dieses wird dann in Methylenchlorid/Äther gereinigt und erhalten werden 4,3 g Dibenzyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfonium-p-toluolsulfonat (Verbindung 80). Die Ausbeute beträgt 81,7%.

Beispiel 31

Die Verbindung 106 wird analog und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen der Verbindung Nr. 80 im Beispiel 30 erhalten.

Beispiel 32

Zu 200 ml Methanol werden 8,9 g Äthylmethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfoniumbromid und 8,3 g Silberoxid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Mischung abfiltriert und das Filtrat mit 6,5 g Cyclohexylsulfaminsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird dann abgetrennt. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äther gereinigt und man erhält 10,8 g Äthylmethyl-5-(tetrahydro-2-furanyl)pentylsulfoniumcyclohexylsulfamat (Verbindung 75). Die Ausbeute beträgt 90,8%.

Beispiel 33

Unter Verwendung der gleichen Methode wie im Beispiel 32 und unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsverbindungen werden die Verbindungen Nr. 83, 108 und 114 erhalten.

Im folgenden werden Beispiele von pharmazeutischen Präparaten mit den erfindungsgemässen Verbindungen als Wirkstoffe gegeben.

Präparat 1: Tabletten

Tabletten werden aus den folgenden Komponenten hergestellt; das mittlere Gewicht einer Tablette war 100 mg.

Verbindung 46	5 mg
Kristalline Cellulose	35 mg
Lactose	39 mg
Kornstärke	15 mg
Hydroxypropylcellulose	5 mg
Magnesiumstearat	1 mg

Präparat 2: Kapseln

Ein Kapselpräparat wird aus den folgenden Komponenten hergestellt; eine Kapsel wog durchschnittlich 350 mg.

Verbindung 29	250 mg
Kristalline Cellulose	70 mg
Lactose	23 mg
Leichtes Kieselsäureanhydrid	3,5 mg
Magnesiumstearat	3,5 mg

Präparat 3: Teilchenförmiges Präparat

Ein teilchenförmiges Präparat wird formuliert aus den folgenden Komponenten; jede Verpackung enthielt 100 mg.

Verbindung 1	500 mg
Kristalline Cellulose	40 mg
Lactose	200 mg
Kornstärke	200 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

Präparat 4: Granulate

Ein Granulatpräparat wird formuliert aus den folgenden Komponenten; jede Verpackung enthielt 100 mg.

Verbindung 58	500 mg
Kristalline Cellulose	40 mg
Kornstärke	100 mg
Lactose	300 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

Präparat 5: Sirup

50 ml eines Sirups werden aus den folgenden Komponenten hergestellt:

Verbindung 50	5,0 g
Saccharose	32,5 g
Äthyl-p-hydroxybenzoat	2 mg
Butyl-p-hydroxybenzoat	3 mg
Farbstoff	kleine Menge
Geruchsstoff	kleine Menge
Gereinigtes Wasser	q. s. 50 ml

Präparat 6: Suppositorien

Suppositorien werden hergestellt aus den folgenden Komponenten; jedes Suppositorium wog durchschnittlich 8,5 g.

Verbindung 29	1,0 g
Fettsäureglycerid	7,5 g
(das Fettsäureglycerid ist erhältlich unter der Handelsmarke «Witepsol W-35»; es ist ein Produkt der Dynamit Nobel AG, Deutschland).	

Präparat 7: Injektionslösung

Eine Injektionslösung wird aus den folgenden Komponenten hergestellt; jede Ampulle enthält 1 ml.

Verbindung 28	10 mg
Natriumchlorid	8 mg
Destilliertes Wasser zur Injektion	q. s. 1 ml

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden auf ihre pharmakologischen Aktivitäten untersucht sowie auf ihre akute Toxizität. Die entsprechenden Untersuchungsergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

1. Antitumor-Aktivität gegenüber syngenen Meth-A-Tumor

Je 10 männliche BALB/C-Mäuse von 25 bis 30 g Gewicht wurden subkutan mit 2×10^4 Meth-A-Zellen inokuliert. Vom Tage nach der Inokulation an wurden verschiedene erfindungsgemässe Verbindungen in physiologischen Salzlösungen den Tieren intravenös injiziert. Verbindungen und Dosis sind in der folgenden Tabelle 4 angegeben. Die Injizierungen wurden 7 Tage lang fortgeführt. 17 Tage nach der Tumorinokulation wurden die Tiere abgetan, die Tumore entfernt und gewogen.

Die Inhibition wurde dadurch bestimmt, dass das durchschnittliche Tumorgewicht bei behandelten Mäusen durch das durchschnittliche Tumorgewicht bei nicht behandelten Mäusen geteilt wurde.

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist, haben die getesteten Verbindungen inhibierenden Effekt auf das Wachstum von Meth-A-Zellen.

Tabelle 4

Verbindungs-Nr.	Dosierung (mg/kg/Tag)	Inhibition (%)
5 Verbindung 1	0,8	39,9
	4,0	63,9
Verbindung 29	0,4	60,7
	2,0	69,8
10 Verbindung 46	10,0	39,6
	0,2	58,1
Verbindung 58	2,0	49,2

2. Antitumor-Aktivität gegenüber Sarcoma 180

Je 10 männliche ICR-Mäuse von 30 bis 35 g Gewicht wurden subkutan mit 5×10^5 Sarcoma-180-Zellen inokuliert. Vom Tage nach der Inokulation an wurden die erfindungsgemässen Verbindungen in physiologischen Salzlösungen den Tieren intravenös injiziert. Die Dosierungen sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengestellt. Die Injizierungen wurden 10 Tage lang wiederholt. 17 Tage nach der Tumorinokulation wurden die Tiere abgetan und die Tumore gewogen.

Die Tabelle 5 zeigt die Inhibierungsaktivität der untersuchten, erfindungsgemässen Verbindungen gegenüber dem Wachstum von Sarcoma 180.

Tabelle 5

Verbindungs-Nr.	Dosierung (mg/kg/Tag)	Inhibition (%)
30 Verbindung 1	0,8	66,4
Verbindung 27	0,4	75,7
35 Verbindung 50	3,0	73,3

3. Antitumor-Aktivität gegenüber einem durch 3-Methylcholanthren-induziertem, transplantierbarem Tumor

Je 10 männliche C57BL/6-Mäuse von 20 bis 25 g Gewicht wurden subkutan mit entweder 5×10^4 oder 1×10^5 Zellen von transplantierbarem Fibrosarcoma inokuliert. Das Fibrosarcoma war dem gleichen Tierstamm durch 3-Methylcholanthren induziert worden und syngenetisch in Ascites unterhalten worden. Erfindungsgemässe Verbindungen in physiologischen Salzlösungen wurden vom Tag nach der Tumorinokulation an an jedem zweiten Tag 5mal den Tieren intravenös injiziert. Die entsprechenden Dosierungen sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengestellt. 21 Tage nach der Tumorinokulation wurden die Tiere abgetan und die Tumore gewogen.

Die Daten der Tabelle 6 zeigen, dass die untersuchten Verbindungen das Wachstum von transplantierbarem Fibrosarcoma, das durch 3-Methylcholanthren induziert wird, hemmen.

Tabelle 6

Verbindungs-Nr.	Anzahl Zellen	Dosierung (mg/kg/Tag)	Inhibition (%)
55 Verbindung 1	5×10^4	10	71,5
60 Verbindung 12	1×10^5	3	44,3
Verbindung 29	1×10^5	3	66,7

4. Einfluss auf Blutbild

Je 10 männlichen BALB/C-Mäusen von 25 bis 30 g Gewicht wurden 1×10^7 rote Blutzellen von Schafen intravenös injiziert. 4 Tage lang wurden dann den Tieren physiologische Salzlösungen mit erfindungsgemässen Verbindungen intraperitoneal injiziert.

Die Dosierungen sind in der folgenden Tabelle 7 angegeben.

Am 5. Tag nach der Injizierung mit dem artfremden Blut wurden die Blutplättchen bildenden Milzzellen der Tiere bestimmt, und zwar nach der Technik Jerne et al, Science, 140, 406, 1963, modifiziert durch Cunningham et al, Immunology, 14, 599, 1968.

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass die Verbindung 1 bei einer Dosierung von 2,5 mg/kg und Tag und bei 40 mg/kg/Tag die Anzahl der Blutplättchen bildenden Milzzellen signifikant erhöht.

Tabelle 7

Verbindungs-Nr.	Dosierung (mg/kg/Tag)	Milzzellen	Vermehrung (%)
Verbindung 1	2,5	322 ± 75,2	52,6
	10	285 ± 113,5	35,1
	40	392 ± 91,4	85,8
Salzlösung (Vergleich)	—	211 ± 80,2	—

5. Effekt auf Reaktionen mittels Zell-Übertragung

Je 10 männliche BALB/C-Mäuse von 20 bis 25 g Gewicht wurden am Abdomen mit 0,1 ml einer 7%igen Picrylchloridlösung in absolutem Alkohol behandelt. 7 Tage später wurden die Ohre der Tiere mit 0,02 ml einer 1%igen Picrylchloridlösung in Olivenöl behandelt. 24 Stunden später wurde dann jeweils die Anschwellung im Ohr festgestellt. Vom ersten Tag nach der Behandlung am Abdomen der Tiere wurden denselben wässrige Lösung der erfindungsgemässen Verbindungen oral verabreicht. Die Tabelle 8 zeigt einmal die Dosierung der Verabreichung sowie die Tatsache, dass die Verbindung 29 die Hypersensitivitätsreaktion signifikant erhöht.

Tabelle 8

Verbindungs-Nr.	Dosierung (mg/kg/Tag)	Zunahme der Anschwellung ($\times 10^{-4}$)	Zunahme, bezogen auf Vergleichsgruppe (%)
Verbindung 1	20	34,2 ± 6,0	- 3,4
	100	50,8 ± 13,4	43,5
	500	39,3 ± 9,8	11,0
Verbindung 29	20	44,8 ± 9,5	26,0
	100	47,9 ± 13,2	35,3
	500	31,3 ± 13,5	-11,6
Dest. Wasser (Vergleich)	—	35,4 ± 9,8	—

6. Bestimmung der akuten Toxizität

Verwendet wurden männliche DDY-Mäuse von 20 g Lebendgewicht. Erfindungsgemässe Verbindungen in physiologischen Salzlösungen wurden intravenös injiziert. Die lethale Dosis für 50% der Mäuse wurde mittels der up-down-Methode bestimmt. Die Resultate sind in der Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9

Verbindungs-Nr.	LD 50 (mg/kg)
Verbindung 1	130
Verbindung 12	90
Verbindung 27	94
Verbindung 29	131
Verbindung 46	13,2
Verbindung 50	135
Verbindung 58	80