

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 141 307

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 141 307 (44) 23.04.80 Int. Cl.³ 3(51) C 07 C 143/78
(21) AP C 07 C / 207 042 (22) 31.07.78

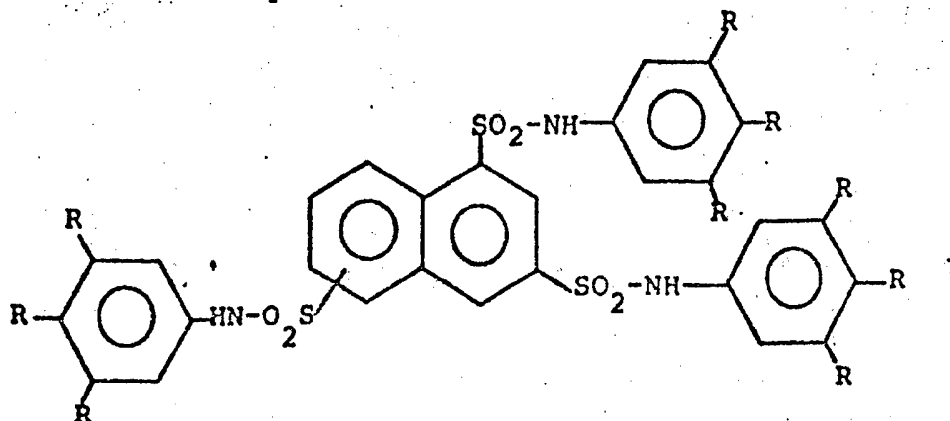
-
- (71) siehe (73)
(72) Conrow, Ransom B.; Bernstein, Seymour, US
(73) American Cyanamid Company, Wayne, US
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 113 Berlin, Frankfurter Allee 286
-

(54) Verfahren zur Herstellung von Naphthalinverbindungen

(57) Verfahren zur Herstellung von Naphthalinverbindungen der allgemeinen Formel, worin R Wasserstoff oder die Gruppe $-\text{SO}_3\text{A}$, worin A für ein Alkalimetall steht, bedeutet, durch Umsetzung von Anilin oder 5-Aminobenzol-1,2,3-trisulfonsäure-phenylester mit 1,3,6- oder 1,3,5-Naphthalintrisulfonylchlorid in einer organischen Stickstoffbase und anschließender Behandlung des isolierten Zwischenproduktes mit einem Alkalialkoxid in Dimethylsulfoxid.
- Formel -



Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel



worin R Wasserstoff oder die Gruppe $-\text{SO}_3\text{A}$ bedeutet, worin A für ein Alkalimetall steht und wobei jeder Phenylrest wenigstens eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_3\text{A}$ und kein Phenylrest drei Gruppen der Formel $-\text{SO}_3\text{A}$ enthält, sowie der nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen.

Eine erste bevorzugte Ausführungsform der Erfindung stellen solche Verbindungen dar, in deren Formel die Gruppe $-\text{SO}_3\text{A}$ an jedem Phenylrest in 3- und 5-Stellung steht.

Eine zweite bevorzugte Ausführungsform stellen diejenigen Verbindungen dar, in deren Formel die Phenylreste nur jeweils eine Gruppe der Formel $-\text{SO}_3\text{A}$ aufweisen.

Von der ersten bevorzugten Ausführungsform sind diejenigen Verbindungen am stärksten bevorzugt, in deren Formel der stellungsmäßig nicht fixierte Rest in 6-Stellung des Naphthalins steht.

Von der zweiten bevorzugten Ausführungsform sind diejenigen Verbindungen am stärksten bevorzugt, in deren Formel sich R in 4-Stellung befindet.

Die Erfindung bezieht sich ferner auf die folgenden beiden neuen Zwischenprodukte: 5,5',5''- $\text{[1,3,6-Naphthalintris=(sulfonylimino)]}$ tris-1,3-benzoldisulfonsäure-hexaphenylester und 4,4',4''- $\text{[1,3,6-Naphthalintris=(sulfonylimino)]}$ tri-benzol-sulfonsäure-triphenylester.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Wie bereits oben dargelegt, handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Verfahren um die Herstellung neuartiger Naphthalinverbindungen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von neuartigen Naphthalinverbindungen, die als Komplementhemmer in Körperflüssigkeiten verwendet werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das neue Triphenylesterzwischenprodukt gemäß der Erfindung wird hergestellt, indem p-Nitrobenzolsulfonsäure in Pyridin mit Phenol bei erhöhter Temperatur 1 Stunde umgesetzt wird. Der Nitrobenzolsulfonsäurephenylester wird aus 10-prozentigem wäßrigem Natriumcarbonat gefällt und aus Ethanol umkristallisiert. Durch 5-stündiges Hydrieren mit einem Katalysator aus 10 % Palladium-auf-Kohle wird der Aminophenylester gebildet, der aus Benzol umkristallisiert wird. Das Amin wird in Pyridin mit 1,3,6-Naphthalintrisulfonylchlorid erwärmt. Das mit kaltem Wasser abgeschiedene Öl wird mit Methylenchlorid extrahiert, mit 0,5n Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Das in Benzol:Aceton (7:3) gelöste Öl wird durch Magnesol filtriert und im Vakuum getrocknet, wodurch schließlich der Triphenylester erhalten wird.

Das erfindungsgemäße Hexaphenylesterzwischenprodukt wird folgendermaßen hergestellt. 1,3-Benzoldisulfonsäuredinatriumsalz wird mit konzentrierter Schwefelsäure von 80 °C und dann mit rauchender Salpetersäure versetzt und 4 Stunden auf 85 bis 89 °C erwärmt. Die abgekühlte Mischung wird in Eiswasser gegeben, mit Calciumhydroxid auf einen pH-Wert von 5 bis 6 neutralisiert und abfiltriert. Das wäßrige Gemisch wird mit Natriumcarbonat auf einen pH-Wert von 10 eingestellt und filtriert. Verdampfen des Filtrats ergibt einen Rückstand, der aus siedendem Wasser umkristallisiert wird. Das so erhaltene 5-Nitrobenzol-1,3-disulfonsäuredinatriumsalz wird 16 Stunden mit Thionylchlorid und Dimethylformamid zum Sieden unter Rückfluß erwärmt und filtriert. Nach Einengen des Filtrats bis zu einem Öl wird dieses aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert, und das so erhaltene Disulfonylchlorid wird 1 Stunde mit Phenol in Pyridin bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Durch Zugabe der abgekühlten Mischung zu 10-prozentiger wäßriger Natriumcarbonatlösung bildet sich ein Feststoff, der aus Ethanol umkristallisiert wird. Der so erhaltene Nitro-diphenylester wird in Ethylacetat mit 10 % Palladium-auf-Kohle als Katalysator 6,5 Stunden hydriert, wodurch ein Öl gebildet wird, das mit Benzol in den kristallinen Amino-diphenylester übergeführt wird. Dieses Amin wird in Pyridin mit 1,3,6-Naphthalintrisulfonylchlorid erwärmt, und nach Eingießen in Wasser wird die Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit verdünnter Säure gewaschen und bis zu einer glasartigen Masse eingedampft, die durch Säulenchromatographie gereinigt wird. Durch Behandlung der neuen Triphenyl- und Hexaphenylester mit Alkaliethoxid in Dimethylsulfoxid bei erhöhter Temperatur, anschließendes Ansäuern mit Essigsäure und Fällern mit absolutem Ethanol werden die wirksamen komplement-inhibierenden Trialkali- und Hexaalkalisalze gemäß der Erfindung erhalten.

Ferner führt die Behandlung von 5-Nitro-1,3-benzoldisulfonylchlorid mit Ammoniumcarbonat in Tetrahydrofuran und Kristallisieren des Produkts aus Ethanol-Wasser zum Nitrodisulfonamid. Die Hydrierung dieses Produkts in Gegenwart von 10 % Palladiumauf-Kohle als Katalysator in Dimethylformamid und Kristallisieren aus Ethanol-Ether und anschließend Wasser liefert das Aminodisulfonamid, das bei erhöhter Temperatur mit 1,3,6-Naphthalintrisulfonylchlorid in Pyridin umgesetzt wird. Das Produkt wird durch Einengen der Mischung, Lösen des Rückstands in Wasser und Ansäuern mit Salzsäure isoliert. Das so erhaltene Produkt wird in verdünnter Natriumcarbonatlösung gelöst und erneut mit Salzsäure gefällt. Auf diese Weise wird das Hexasulfamoylnaphthalintrisulfonanilid erhalten.

Die Behandlung dieser Verbindung mit Alkalihydroxid in wäßriger Lösung führt mit Hilfe von Ethanol:Ether (1:1) zu dem Trialkalisalz.

Unter Komplement versteht man eine komplexe Gruppe von Proteinen in Körperflüssigkeiten, die in Zusammenarbeit mit Antikörpern und anderen Faktoren eine wichtige Rolle als Mediatoren bei immunen, allergischen, immunochemischen und/oder immunopathologischen Reaktionen spielen. Die Reaktionen, an denen ein Komplement teilnimmt, laufen im Blutserum oder in sonstigen Körperflüssigkeiten ab, und sie werden daher als Humoralreaktionen bezeichnet.

Im menschlichen Blut gibt es nach dem gegenwärtigen Wissensstand mehr als 11 Proteine im Komplementsystem. Diese Komplementproteine werden durch den Buchstaben C und durch eine entsprechende Zahl wie folgt bezeichnet: C 1, C 2, C 3 und so weiter bis zu C 9. Das Komplementprotein C 1 ist praktisch ein Komplex aus Untereinheiten, die man als C 1 q, C 1 r und C 1 s bezeichnet. Die bei den Komplementproteinen angegebenen Zahlen

geben die Reihenfolge an, in der diese Komplementproteine wirksam werden, und eine Ausnahme davon bildet lediglich das Komplementprotein C 4, das nach dem Komplementprotein C 1 und vor dem Komplementprotein C 2 seine Wirkung entfaltet. Dieses abweichende Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß die Zahlenzuordnung für die einzelnen Proteine im Komplementsystem bereits gemacht wurde, bevor vollständige Klarheit über die Reaktionsfolge bestand. Bezüglich einer eingehenden Erörterung des Komplementsystems und seiner Rolle bei im Körper ablaufenden Prozessen wird beispielsweise auf folgende Literatur verwiesen: Bull. World Health Org. 39, 935-938 (1968); Ann. Rev. Medicine 19, 1-24 (1968); The John Hopkins Med. J. 128, 57-74 (1971); Harvey Lectures 66, 75-104 (1972); The New England Journal of Medicine 287, 452-454, 489-495, 545-549, 592-596, 642-646 (1972); Scientific American 229, (Nr. 5), 54-66 (1973); Federation Proceedings 32, 134-137 (1973); Medical World News, 11. Oktober 1974, Seiten 53-58 und 64-66; J. Allergy Clin. Immunol. 53, 298-302 (1974); Cold Spring Harbor Conf. Cell Proliferation 2/Proteases Biol. Control/229-241 (1975); Annals of Internal Medicine 84, 580-593 (1976); "Complement: Mechanisms and Functions", Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. (1976).

Das Komplementsystem läßt sich als aus drei Untersystemen bestehend ansehen:

- (1) einer Erkennungseinheit (C 1 q), welche eine Kombination mit Antikörpermolekülen ermöglicht, die einen fremden Eindringling festgestellt haben,
- (2) einer Aktivierungseinheit (C 1 r, C 1 s, C 2, C 4, C 3), die an der benachbarten Membran einen entsprechenden Platz vorbereitet, und
- (3) einer Angriffseinheit (C 5, C 6, C 7, C 8 und C 9), die in der Membran ein sogenanntes Loch ausbildet.

Die Angriffseinheit der Membran ist nicht spezifisch. Sie zerstört Eindringlinge nur deshalb, weil sie in ihrer Umgebung gebildet wird. Zur Minimalhaltung einer Schädigung der wirtseigenen Zellen muß die Aktivität der Angriffseinheit daher zeitlich begrenzt sein. Diese Begrenzung ergibt sich zum Teil durch den spontanen Zerfall von aktiviertem Komplement und zum anderen Teil durch die Wechselwirkung zwischen Inhibitoren und zerstörenden Enzymen. Die Steuerung vom Komplement ist jedoch nicht perfekt, so daß die Wirtszellen auch Schaden erleiden können. Eine Immunität ist daher ein doppelschneidiges Schwert.

Die Aktivierung des Komplementsystems beschleunigt ferner auch die Blutgerinnung. Zu dieser Wirkung kommt es durch die vom Komplement übertragene Freisetzung eines Gerinnungsfaktors von den Blutplättchen. Bruchstücke und Komplexe des biologisch wirksamen Komplements können an Reaktionen teilnehmen, die die Wirtszellen schädigen, und diese pathogenen Reaktionen können zur Entwicklung immunkomplexer Krankheiten führen. So kommt es beispielsweise bei einigen Formen von Nephritis durch das Komplement zu einer Schädigung der Grundmembran der Niere, wodurch Protein vom Blut in den Urin gelangt. In diese Kategorie gehört beispielsweise die als disseminierter Lupus erythematosus bezeichnete Erkrankung. Zu ihren Symptomen gehören Nephritis, Visceralschädigungen und Hauteruptionen. Die Behandlung von Diphtherie oder Tetanus durch Injektionen großer Mengen Antitoxin führt gelegentlich zu einer Serumkrankheit, bei der es sich um eine immunkomplexe Erkrankung handelt. Auch bei einer rheumatischen Arthritis sind Immunkomplexe beteiligt. Ähnlich wie bei dem disseminierten Lupus erythematosus, so handelt es sich auch hierbei um eine autoimmune Erkrankung, deren Krankheitssymptome durch pathologische Effekte des Immunsystems beim Wirtsgewebe hervorgerufen werden. Insgesamt spielt das Komplementsystem daher bei Entzündungen, der Koagulation, der Fibrinolyse, bei Antikörper-Antigen-Reaktionen sowie bei anderen metabolischen Prozessen eine Rolle.

In Gegenwart von Antikörper-Antigen-Komplexen nehmen die Komplementproteine an einer Reihe von Reaktionen teil, die zu einer irreversiblen Membranschädigung führen können, wenn sie in der Nachbarschaft biologischer Membrane auftreten. Das Komplement stellt somit zwar einen Teil des Abwehrmechanismus des Körpers gegenüber Infektionen dar, es kann beim immunopathologischen Prozeß jedoch auch zu einer Entzündung und Gewebeschädigung führen. Über die Art bestimmter Komplementproteine, Vorschläge bezüglich der Bindung des Komplements an biologische Membrane und die Art und Weise, in der das Komplement eine Membranschädigung bewirkt, wird in Annual Review in Biochemistry 38, 389 (1969) näher berichtet.

Zur Hemmung des Komplementsystems, nämlich als Komplementinhibitoren, wurden bereits die verschiedensten Substanzen vorgeschlagen. So sollen beispielsweise 3,3'-Ureylenbis/6-(2-amino-8-hydroxy-6-sulfo-1-naphthylazo)/benzolsulfonsäuretetranatriumsalz (Chlorazol), Heparin und ein sulfatiertes Dextran antikomplementär wirksam sein (British Journal of Experimental Pathology 33, 327-339 (1952)). Die Verbindung 8-(3-Benzamido-4-methylbenzamido)naphthalin-1,3,5-trisulfonsäure (Suramin) wird als Konkurrenzinhibitor für das Komplementsystem beschrieben (Clin. Exp. Immunol. 10, 127-138 (1972)). In DE-PS 22 54 893 oder ZA-PS 727 923 werden bestimmte 1-(Diphenylmethyl)-4-(3-phenylallyl)piperazine beschrieben, die sich als Komplementhemmer eignen sollen. Andere Verbindungen mit komplementhemmender Wirksamkeit gehen beispielsweise aus folgender Literatur hervor: Journal of Medicinal Chemistry 12, 415-419, 902-905, 1049-1052, 1053-1056 (1969); Canadian Journal of Biochemistry 47, 547-552 (1969); The Journal of Immunology 93, 629-640 (1964); The Journal of Immunology 104, 279-288 (1970); The Journal of Immunology 106, 241-245 (1971); The Journal of Immunology 111, 1061-1066 (1973).

Es wurde auch bereits berichtet, daß die bekannten Komplementhemmer epsilon-Aminocapronsäure, Suramin und Tranexaminsäure

bereits alle mit Erfolg zur Behandlung hereditärer angioneurotischer Ödeme eingesetzt worden sind, nämlich einer Krankheit, die ihre Ursache in einer ererbten unvollständigen oder überhaupt fehlenden Funktion des Seruminhibitors der aktivierten ersten Komplementkomponente (C 1-Inhibitor) hat, und hierzu wird auf The New England Journal of Medicine 286, 808-812 (1972) hingewiesen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können innerlich, zum Beispiel oral, intraartikulär oder parenteral, zum Beispiel intraartikulär, warmblütigen Lebewesen zur Komplementhemmung in der Körperflüssigkeit des Lebewesens verabreicht werden. Eine derartige Inhibierung führt zur Abschwächung oder Verhütung der von der Funktion des Komplements abhängigen Reaktionen, wie entzündliche Prozesse und Zellmembranschädigungen, die durch Antigen-Antikörper-Komplexe induziert werden. Je nach Verabreichungsart, des zu behandelnden Zustands und der im Einzelfall verwendeten Verbindung können verschiedene Dosierungsbereiche angewandt werden. Beispielsweise können für die intravenöse oder subkutane Verabreichung etwa 5 bis 50 mg/kg und Tag oder im Fall der rascher ausgeschiedenen Salze alle 6 Stunden eingesetzt werden. Zur intraartikulären Anwendung bei großen Gelenken, zum Beispiel dem Knie, können etwa 2 bis 20 mg/Gelenk und Woche und bei kleineren Gelenken entsprechend kleinere Dosen verwendet werden. Der Dosierungsberich wird der Erzielung einer optimalen therapeutischen Wirkung bei dem behandelten warmblütigen Lebewesen angepaßt. Im allgemeinen kann die verabreichte Menge an Verbindung innerhalb eines weiten Bereichs schwanken, beispielsweise von etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Lebewesens und Tag. Die übliche Tagesdosis für ein 70 kg schweres Lebewesen kann zwischen etwa 350 mg und 3,5 g liegen. Einheitsdosen der Säure oder des Salzes können etwa 0,5 bis 500 mg enthalten.

Im allgemeinen eignen sich die Natriumsalze der erfindungsgemäßen Säuren für die parenterale Verabreichung, doch können auch andere Salze hergestellt werden, zum Beispiel solche von primären Aminen, wie Ethylamin, sekundären Aminen, wie Diethylamin oder Diethanolamin, tertiären Aminen, zum Beispiel Pyridin oder Triethylamin oder 2-Dimethylaminomethyl-dibenzofuran, aliphatischen Diaminen, zum Beispiel Decamethyldiamin, und aromatischen Diaminen. Einige davon sind in Wasser und andere in Salzlösung löslich, und wieder andere sind unlöslich und können zur Herstellung von Suspensionen für Injektionszwecke verwendet werden. Neben den Natriumsalzen können außerdem Salze der Alkalimetalle, wie Kalium und Lithium, von Ammoniak und von Erdalkalimetallen, wie Calcium und Magnesium, verwendet werden. Hieraus ist ersichtlich, daß diese Salze ganz allgemein als Derivate von salzbildenden Kationen angesehen werden können.

Zur therapeutischen Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form herkömmlicher pharmazeutischer Zubereitungen verabreicht werden. Zur Herstellung solcher für die orale oder parenterale Verabreichung geeigneter Zubereitungen können die Wirkstoffe mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern vermischt werden, die die verschiedensten Formen haben können, was sich nach der für die Verabreichung, zum Beispiel oral oder parenteral, erwünschten Form der Zubereitung richtet. Zur Herstellung von Tabletten wird der Wirkstoff mit herkömmlichen Tablettiermitteln, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbit, Talkum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Gummen oder dergleichen als nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern vermischt. Die Tabletten oder Pillen der neuen Zubereitungen können aus Schichten bestehen oder anderweitig so aufgebaut sein, daß Dosierungsformen vorliegen, die den Vorteil einer verlängerten oder verzögerten Wirkung oder in vorbestimmter Weise aufeinanderfolgenden Wirkung der darin enthaltenen Wirkstoffe ergeben. Eine Tablette oder Pille kann beispielsweise eine innere und eine äußere Dosierungskomponente umfassen, wobei letztere als Hülle

um erstere vorliegt. Die beiden Komponenten können durch eine enterische Schicht voneinander getrennt sein, die zur Verhinderung des Zerfalls im Magen dient und so ermöglicht, daß die innere Komponente unbeschädigt in das Duodenum gelangt oder daß die Wirkstofffreisetzung daraus verzögert wird. Für derartige enterische Schichten oder Überzüge können die verschiedensten Stoffe verwendet werden, zum Beispiel eine Reihe von polymeren Säuren oder Mischungen von polymeren Säuren mit Stoffen wie Schellack, Schellack und Cetylalkohol sowie Celluloseacetat. Ein besonders vorteilhafter enterischer Überzug enthält ein Styrol-Maleinsäure-Copolymerisat neben anderen Stoffen, deren günstiger Einfluß auf die enterischen Eigenschaften des Überzugs bekannt ist. Die Tabletten oder Pillen können mit Hilfe eines nichttoxischen Farbstoffs zur Verbesserung ihres Aussehens gefärbt werden.

Zu den flüssigen Formen, in welchen die neuen Zubereitungen gemäß der Erfindung zur Verabreichung gelangen können, gehören gegebenenfalls mit Aromastoffen versetzte Emulsionen mit Speiseölen, wie Baumwollsaatöl, Sesamöl, Kokosnußöl und Erdnußöl, sowie Elixiere und vergleichbare pharmazeutische Träger. Zur parenteralen Anwendung können sterile Suspensionen oder Lösungen hergestellt werden. Auch isotone Zubereitungen, die Konservierungsmittel enthalten, eignen sich für Injektionszwecke.

Der hierin verwendete Ausdruck Dosierungsform bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, die sich als Einheitsdosierung für warmblütige Lebewesen eignen, wobei jede Einheit eine bestimmte Menge Wirkstoff enthält, die so berechnet ist, daß zusammen mit dem erforderlichen pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Träger der gewünschte therapeutische Effekt erreicht wird. Beispiele für orale Dosierungsformen der Wirkstoffe gemäß der Erfindung sind Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulverpäckchen, Granulate, Waffeln, Teelöffelfüllungen,

Tropferfüllungen, Ampullen, Phiolen und unterteilte Vielfache der vorstehend aufgezählten.

Die komplementinhibierende Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ist durch einen oder mehrere der im folgenden bezeichneten Tests nachgewiesen worden:

- (i) Test, Code 026 (C1-Inhibitor) - Bei diesem Test wird die Fähigkeit von aktiviertem Human-C1 zur Zerstörung von Flüssigphasen-Human-C2 in Gegenwart von C4 und entsprechender Verdünnungen der Testverbindung bestimmt. Ein wirksamer Inhibitor schützt C2 gegen C1 und C4.
- (ii) Test, Code 035 (C3-C9-Inhibitor) - Bei diesem Test wird die Fähigkeit der späten Komponenten von Human-komplement (C3-C9) zur Lyse von EAC 142 in Gegenwart von entsprechenden Verdünnungen der Testverbindung bestimmt. Ein wirksamer Inhibitor schützt EAC 142 vor einer Lyse durch Human-C3-C9.
- (iii) Test, Code 036 (C-Weicheninhibitor) - Bei diesem Test werden fragil gemachte Humanerythrozyten in autologem Serum über den Weichendurchgang durch Kobragiftfaktor aktiviert, in Gegenwart von entsprechenden Verdünnungen der Testverbindung lysiert. Inhibierung des Weichendurchgangs führt dazu, daß keine Lyse stattfindet.
- (iv) Forssman Vasculitis-Test - Bei diesem Test wird die bekannte komplementabhängige Schädigung, Forssman-Vasculitis, durch intradermale Injektion von Kaninchen-Anti-Forssman-Antiserum bei Meerschweinchen erzeugt. Die Schädigung wird als Durchmesser, Ödem und Haemorrhage bestimmt, und das Maß, in welchem ein Kombinationsindex dieser Werte durch vorhergehende intraperitoneale Injektion von 200 mg/kg der Testverbindung inhibiert wird, wird, wenn nichts angegeben, aufgeführt.

- (v) Forssman-Schock-Test - Durch intravenöse Injektion von Anti-Forssman-Antiserum wird bei Meerschweinchen ein letaler Schock erzeugt, und die harmonische mittlere Todeszeit von behandelten Meerschweinchen wird mit der von gleichzeitigen Kontrollen verglichen.
- (vi) Complementspiegel-Reduktionstest - Bei diesem Test wird den oben beschriebenen mit Dosierung versehenen Meerschweinchen oder anderen Blut zur Serumgewinnung entnommen, und der Komplementspiegel wird in unverdünntem Serum durch die Kapillarrohrmethode nach US-PS 3 876 376 bestimmt und mit dem von Kontrollmeerschweinchen verglichen.
- (vii) Cap 50 Test - Bei diesem Test werden entsprechende Mengen der Testverbindung in vitro zu Meerschweinchenserum gegeben, worauf die oben erwähnte Kapillarrohrprüfung für unverdünntes Serum durchgeführt wird. Die 50 % inhibierende Konzentration der Verbindung wird angegeben.

Meerschweinchen mit einem Gewicht von etwa 300 g erhalten intravenös (iv) oder intraperitoneal (ip) 200 mg/kg der Testverbindung als Lösung in Salzlösung mit einem pH-Wert von 7 bis 8. Eine Stunde danach werden die Meerschweinchen geköpft, worauf Blut entnommen und das Serum abgetrennt wird. Das Serum wird mit Hilfe der Kapillarrohrprüfung auf Gesamtkomplement getestet. Die prozentuale Inhibierung wird durch Vergleich mit gleichzeitigen Kontrollen berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammen mit den Ergebnissen der Tests Code 026, 0,35, 036, Cap 50, % Inhibition und Forssman-Schock aufgeführt. Aus der Tabelle I ist zu ersehen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl in vitro als auch in vivo eine hochsignifikante komplementinhibierende Wirksamkeit bei warmblütigen Lebewesen haben.

T a b e l l e I

Biologische Aktivitäten

<u>Verbindung</u>	C1 O26* <u>Wells</u>	C-Spät O35* <u>Wells</u>	Weichen- inhibition O36* <u>Wells</u>	Kap. 50*	in-vivo-Aktivität (Meerschweinchen) % Inhibition intraperitoneal (Zeit (Min.))		
					30	60	120
5,5',5"-/1,3,6-Naphthalintris- (sulfonylimino)/tris-1,3-ben- zoldisulfonsäure-hexanatrium- salz	+8** +9	N N	+4** +2	21	-85	-86	-86
4,4',4"-/1,3,6-Naphthalintris- (sulfonylimino)/tris-benzol- sulfonsäuretrinitriumsalz	+4	N	N				

*Code-Bezeichnung für die angewandten, oben beschriebenen Tests.

** Aktivität in Wells, eine Reihenverdünnungsprüfung; je höher die Wellzahl, desto höher ist die Wirksamkeit.

Die Reihenverdünnungen sind jeweils doppelt.

N = negativ

B e i s p i e l 1

1,3,6-Naphthalintrisulfonylchlorid

Eine Mischung aus 45 g 1,3,6-Naphthalintrisulfonsäuretrinitriumsalz, 250 ml Thionylchlorid und 5 Tropfen Dimethylformamid wird über Nacht zum Sieden unter Rückfluß erwärmt. Der verbleibende Feststoff wird abfiltriert, und das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Chloroform verrieben und abfiltriert. Durch Waschen mit Chloroform und Trocknen werden 21,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung als weißer Feststoff vom F. = 195 bis 197 °C erhalten.

B e i s p i e l 2

5,5',5"-/1,3,6-Naphthalintris(sulfonylimino)/tris-1,3-benzoldisulfonsäure-hexaphenylester

300 g des Dinatriumsalzes der 1,3-Benzoldisulfonsäure werden zu 400 ml konzentrierter Schwefelsäure in einem 2 l Dreihalskolben gegeben, der mit einem Rührer, Thermometer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist. Die Mischung wird auf 80 °C erwärmt, worauf ohne Erwärmen 200 ml rauchende Salpetersäure tropfenweise zugesetzt werden, wobei die Reaktionstemperatur bei 85 bis 89 °C gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe der Säure wird das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden auf 85 bis 88 °C erwärmt und dann über Nacht abkühlen gelassen. Die Mischung wird langsam in Eiswasser gegossen und dann mit Calciumhydroxid auf einen pH-Wert von 5 bis 6 neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit Natriumcarbonat auf pH 10 eingestellt. Der gebildete Niederschlag wird wiederum abfiltriert, und das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird in siedendem Wasser

gelöst und filtriert. Durch Abkühlen des Filtrats und Gewinnen des Niederschlags werden 82 g 5-Nitrobenzol-1,3-disulfonsäuredinatriumsalz erhalten.

Eine Mischung aus 45,0 g des vorstehend genannten Stoffs, 250 ml Thionylchlorid und 4,0 ml Dimethylformamid wird 16 Stunden zum Sieden unter Rückfluß erwärmt. Der Feststoff wird abfiltriert, und das Filtrat wird bis zu einem Öl eingeeengt, das in Chloroform gelöst und mit etwas Tetrachlorkohlenstoff versetzt wird. Nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur und Abkühlen wird ein weißer Feststoff gewonnen. Nach Waschen mit einer kleinen Menge Chloroform und Trocknen im Vakuum wird 5-Nitro-1,3-benzoldisulfonylchlorid erhalten.

Zu einer Lösung von 37,6 g Phenol in 200 ml Pyridin (über Molekularsieben getrocknet) von Zimmertemperatur werden unter Rühren 32,0 g der wie oben beschrieben hergestellten Verbindung gegeben. Die Mischung wird 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und in 500 ml 10-prozentige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegossen, wobei kräftig gerührt wird. Das kristalline Produkt wird gewonnen, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet und dann in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, durch Erwärmen zum Sieden eingeeengt und während des Siedens mit 400 ml Ethanol in Anteilen versetzt, bis das gesamte Methylenchlorid entfernt ist. Die Lösung wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wodurch 38,9 g kristalliner 5-Nitro-m-benzoldisulfonsäurediphenylester erhalten werden.

34,8 g dieses Esters werden in Gegenwart von 10 % Palladium-auf-Kohle als Katalysator in Ethylacetat bei Zimmertemperatur hydriert. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird bis zu einem Öl eingeeengt, das mit Benzol zur Kristallisation gebracht wird. Das Produkt wird gewonnen, mit Benzol und Ether gewaschen, zwei weitere Male aus siedendem Benzol umkristallisiert und getrocknet, wodurch 10,15 g 5-Amino-m-benzoldisulfonsäurediphenylester erhalten werden. Zu einer Lösung von 9,0 g

dieses Esters in 35 ml Pyridin werden 3,28 g 1,3,6-Naphthalin-trisulfonylchlorid gegeben. Die Lösung wird 40 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und in 250 ml Wasser gegossen. Die Mischung wird mit Methylenchlorid extrahiert, und diese Lösung wird zweimal mit je 50 ml 0,5n Salzsäure und zweimal mit je 75 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Lösung über Natriumsulfat und Behandeln mit Aktivkohle wird filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum bis zu einer glasartigen Masse eingedampft. Das Produkt wird durch übliche chromatographische Arbeitsweisen gewonnen und getrocknet, wodurch 6,85 g eines blaßgelben Glases erhalten werden.

B e i s p i e l 3

5,5',5"-/1,3,6-Naphthalintris(sulfonylimino)/tris-1,3-benzol-
disulfonsäure-hexanatriumsalz

Eine Lösung von 1,6 g metallischem Natrium in 75 ml Ethanol (über 4A Molekularsieben getrocknet) wird zur Trockne eingedampft, und das Produkt wird in 75 ml Dimethylsulfoxid (über 4A-Molekularsieben getrocknet) gelöst. Die Lösung wird mit 6,0 g des nach Beispiel 2 erhaltenen Produkts versetzt und 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird sie mit 4,0 ml Eisessig angesäuert und in 750 ml absoluten Ethylalkohol gegossen. Die Mischung wird erwärmt, mit 5,0 g Natriumacetattri-hydrat versetzt, gerührt, abgekühlt und filtriert. Das Produkt wird mit Ethanol und Ether gewaschen und dann in 30 ml Wasser gelöst, filtriert und in 350 ml absolutes Ethanol gegossen, wodurch eine Suspension erhalten wird. Nach Zugabe von 3,0 g Natriumacetattri-hydrat wird die Mischung filtriert, und nach Waschen mit Ethanol und Ether und Trocknen werden 4,75 g der in der Überschrift genannten Verbindung als blaßgelbes Pulver erhalten.

B e i s p i e l 4

4,4',4"-/1,3,6-Napthalintriyiltris(sulfonylimino)/tri-benzol-sulfonsäure-triphenylester

19,4 g p-Nitrobenzolsulfonylchlorid werden zu 16,5 g Phenol in 80 ml Pyridin gegeben. Die Mischung wird 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt, filtriert und auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die erhaltene gelbe Lösung wird in 300 ml einer 10-prozentigen wäßrigen Natriumcarbonatlösung gegossen, wobei kräftig gerührt wird, bis das Produkt auskristallisiert. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet und aus 300 ml warmem Ethanol umkristallisiert. Dadurch werden 20,0 g des 4-Nitrobenzolsulfonsäurephenylesters erhalten.

Eine Mischung aus 19,0 g dieses Esters, 50 ml Dimethylformamid und 2,0 g 10 % Palladium-auf-Kohle als Katalysator wird 5 Stunden bei Zimmertemperatur in einer Parr-Schüttelvorrichtung hydriert. Die Mischung wird filtriert, und das Filtrat wird in 500 ml Wasser gegossen, wobei ein Feststoff ausfällt. Nach 1-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird aus 210 ml Benzol umkristallisiert, wodurch 12,2 g p-Aminobenzolsulfonsäurephenylester erhalten werden.

Zu einer Lösung von 11,2 g dieses Amins in 50 ml Pyridin werden 6,35 g 1,3,6-Napthalintrisulfonylchlorid gegeben. Die Lösung wird 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt, auf Zimmertemperatur abgekühlt und in kaltes Wasser gegossen, wobei sich ein Öl abscheidet. Die Mischung wird mit Methylenchlorid extrahiert, und der Methylenchloridextrakt wird mit 0,5n Salzsäure und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, und das so erhaltene Öl wird in Benzol:Aceton (7:3) gelöst und durch ein Bett aus Magnesol auf einem Glas-

sintertrichter geleitet. Der Rückstand wird mit weiterem Benzol:Aceton (7:3) gewaschen, und das mit den Waschflüssigkeiten vereinigte Filtrat wird eingedampft und im Vakuum getrocknet. Es werden 11,9 g der in der Überschrift genannten Verbindung als cremfarbener Feststoff erhalten.

B e i s p i e l 5

4,4',4''-/1,3,6-Naphthalintris(sulfonylimino)/trisbenzolsulfonsäure-trinatriumsalz

2,64 g metallisches Natrium werden in 250 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wird eingedampft und das Produkt wird mit 75,0 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Die Mischung wird bis fast zur Lösung von Hand umgeschüttelt, worauf 8,8 g des nach Beispiel 4 erhaltenen Produkts zugegeben werden und die Lösung 1 Stunde auf einem Dampfbad erwärmt wird. Die Lösung wird nach Abkühlen auf Zimmertemperatur und Ansäuern mit 8,0 ml Eisessig in 1,2 l absolutes Ethanol gegossen. Die Mischung wird erwärmt und unter Rühren mit 6,5 g Natriumacetattri-hydrat versetzt. Die Mischung wird abgekühlt, und der gebildete beigefarbene Feststoff wird gewonnen und mit Ethanol und Ether gewaschen und getrocknet. Dieser Feststoff wird in 40 ml Wasser gelöst und filtriert. Das Filtrat wird mit 350 ml Ethanol verdünnt und mit 3,0 g Natriumacetattri-hydrat versetzt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol und Ether gewaschen und getrocknet, wodurch 6,3 g des in der Überschrift genannten Produkts als gelber Feststoff erhalten werden.

B e i s p i e l 6

3',3'',3''',5',5'',5'''-Hexasulfamoyl-1,3,6-naphthalintrisulfonanilid

Eine Mischung aus 37,0 g 5-Nitro-1,3-benzoldisulfonylchlorid (nach Beispiel 2 hergestellt), 258 ml Tetrahydrofuran (über Lithiumaluminiumhydrid frisch destilliert) und 37,0 g gepul-

vertem Ammoniumcarbonat wird 45 Minuten unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erwärmt. Die Mischung wird filtriert und das Filtrat wird bis zu einem Öl eingedampft, das beim Vermischen mit Wasser fest wird. Das Produkt wird aus 325 ml 50-prozentigem wäßrigem Ethanol umkristallisiert, wobei zunächst bei Zimmertemperatur und dann 16 Stunden im Eisschrank stehengelassen wird. Durch Abfiltrieren und Trocknen werden 25,0 g 5-Nitro-1,3-benzoldisulfonamid erhalten.

10,0 g dieses Produkts werden in 150 ml Dimethylformamid (über Molekularsieben getrocknet), in Gegenwart von 2,0 g 10 % Palladium-auf-Kohle 1 Stunde bei Zimmertemperatur in einer Parr-Schüttelvorrichtung hydriert. Das erhaltene Gemisch wird durch Diatomeenerde filtriert und im Vakuum bis zu einem Öl eingedampft. Das Produkt wird aus Ethanol und Ether umkristallisiert, in 50 ml Methanol gelöst und durch Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, wodurch weißliche Kristalle erhalten werden, die aus 50 ml Wasser umkristallisiert und in üblicher Weise getrocknet werden. Es werden 8,0 g 5-Amino-1,3-benzoldisulfonamid erhalten.

Zu einer Lösung von 6,86 g dieses Produkts in 50 ml Pyridin werden 3,66 g 1,3,6-Naphthalintrisulfonylchlorid (hergestellt nach Beispiel 1) gegeben. Die gebildete Lösung wird 30 Minuten auf einem Dampfbad erwärmt und dann im Vakuum zu einer glasartigen Masse eingeengt. Dieses Material wird in 75 ml warmem Wasser gelöst, filtriert und mit 10 ml konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert. Das Produkt scheidet sich ab und verfestigt sich beim Rühren unter Kühlen. Es wird gewonnen und mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen und im Vakuum getrocknet, wodurch ein weißlicher körniger Feststoff erhalten wird. Dieser Feststoff wird in 50 ml Methanol gelöst, und die Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und dann

in 16,0 ml 1m wäßriger Natriumcarbonatlösung und 30 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird filtriert und mit 3,0 ml konzentrierter Salzsäure auf pH 2 angesäuert, wodurch ein farbloser Niederschlag ausfällt. Dieser Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, vermahlen und in üblicher Weise getrocknet, wodurch 7,76 g des in der Überschrift genannten Produkts vom F. = 222 bis 232 °C erhalten werden.

B e i s p i e l 7

3',3'',3''',5',5'',5'''-Hexasulfamoyl-1,3,6-naphthalintrisulfonanilid-trinatriumsalz

Eine Lösung von 7,0 g des nach Beispiel 6 erhaltenen Produkts, 880 mg Natriumhydroxid und 1,0 g Natriumacetattrihydrat in 40 ml Wasser wird mit 400 ml absolutem Ethanol und dann mit 400 ml Diethylether verdünnt, wodurch ein gummiartiger Niederschlag gebildet wird. Die Flüssigkeit wird abgegossen und aufgehoben, und der Niederschlag wird in Ethanol:Ether (1:1) gerührt, bis er fest ist. Durch Abfiltrieren werden 4,1 g eines balßgelben Pulvers (A) erhalten. Die abdekantierte Flüssigkeit wird auf 15 ml eingeeengt und in 600 ml Ethanol:Ether (1:1) gegossen, wodurch ein farbloser Niederschlag ausfällt. Die Mischung wird filtriert, und das Produkt wird mit Ethanol:Ether (1:1) und dann mit Ether gewaschen, wodurch 4,1 g eines weißen Pulvers (B) erhalten werden. Die Anteile (A) und (B) werden vereinigt und in 14,0 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 1,0 g Natriumacetattrihydrat wird die erhaltene Lösung in 600 ml Ethanol:Ether (1:1) gegossen, wobei kräftig gerührt wird. Die Mischung wird abfiltriert, wobei wie oben beschrieben gewaschen und getrocknet wird. Es werden 7,0 g des in der Überschrift genannten Produkts als blaßgelbes Pulver erhalten.

Beispiel 8

Herstellung von gepreßten Tabletten

<u>Bestandteil</u>	<u>mg/Tablette</u>
Wirkstoff	0,5 - 500
zweibasisches Calciumphosphat N.F.	q.s.
Stärke USP	40
modifizierte Stärke	10
Magnesiumstearat USP	1 - 5

Beispiel 9

Herstellung von gepreßten Tabletten - protrahierte Wirkung

<u>Bestandteil</u>	<u>mg/Tablette</u>
Wirkstoff als Aluminiumpräparat*, feinstverteilt	0,05-500 (als Säureäquivalent)
zweibasisches Calciumphosphat N.F.	q.s.
Alginsäure	20
Stärke USP	35
Magnesiumstearat USP	1 - 10
*Komplementinhibitor plus Aluminiumsulfat ergibt Aluminiumkomplementinhibitor. Der Komplementinhibitorgehalt in der Aluminiumzubereitung beträgt 5 bis 30 %.	

Beispiel 10

Herstellung von Kapseln mit hartem Mantel

<u>Bestandteil</u>	<u>mg/Kapsel</u>
Wirkstoff	0,5 - 500
Lactose, sprühgetrocknet	q.s.
Magnesiumstearat	1 - 10

B e i s p i e l 11

Herstellung eines oral verabreichbaren flüssigen Präparats (Sirup)

<u>Bestandteil</u>	<u>% (Gew./Vol.)</u>
Wirkstoff	0,05 - 5
flüssiger Zucker	75,0
Methylparaben USP	0,18
Propylparaben USP	0,02
aromagebendes Mittel	q.s.
gereinigtes Wasser, auf	100,0

B e i s p i e l 12

Herstellung von oral verabreichbarer Flüssigkeit (Elixier)

<u>Bestandteil</u>	<u>% (Gew./Vol.)</u>
Wirkstoff	0,05 - 5
Alkohol USP	12,5
Glycerin USP	45,0
Sirup USP	20,0
aromagebendes Mittel	q.s.
gereinigtes Wasser, auf	100,0

B e i s p i e l 13

Herstellung einer oralen Suspension (Sirup)

<u>Bestandteil</u>	<u>% (Gew.-/Vol.)</u>
Wirkstoff als Aluminiumpräparat, feinstverteilt	0,05 - 5 (Säureäquivalent)
Polysorbat 80 USP	0,1
Magnesiumaluminiumsilicat (kolloidal)	0,3
aromagebendes Mittel	q.s.
Methylparaben USP	0,18
Propylparaben (USP)	0,02
flüssiger Zucker	75,0
gereinigtes Wasser, auf	100,0

B e i s p i e l 14

Herstellung einer injizierbaren Lösung

<u>Bestandteil</u>	<u>% (Gew./Vol.)</u>
Wirkstoff	0,05 - 5
Benzylalkohol N.F.	0,9
Wasser für Injektionszwecke	100,0

B e i s p i e l 15

Herstellung eines injizierbaren Öls

<u>Bestandteil</u>	<u>% (Gew./Vol.)</u>
Wirkstoff	0,05 - 5
Benzylalkohol	1,5
Sesamöl, auf	100,0

B e i s p i e l 16

Herstellung eines intraartikulären Produkts

<u>Bestandteil</u>	<u>Menge</u>
Wirkstoff	2 - 20 mg
NaCl (physiologische Kochsalzlösung)	0,9 %
Benzylalkohol	0,9 %
Natriumcarboxymethylcellulose	1 - 5 %
pH-Wert auf 5,0 - 7,5 eingestellt	
Wasser für Injektionszwecke, auf	100 %

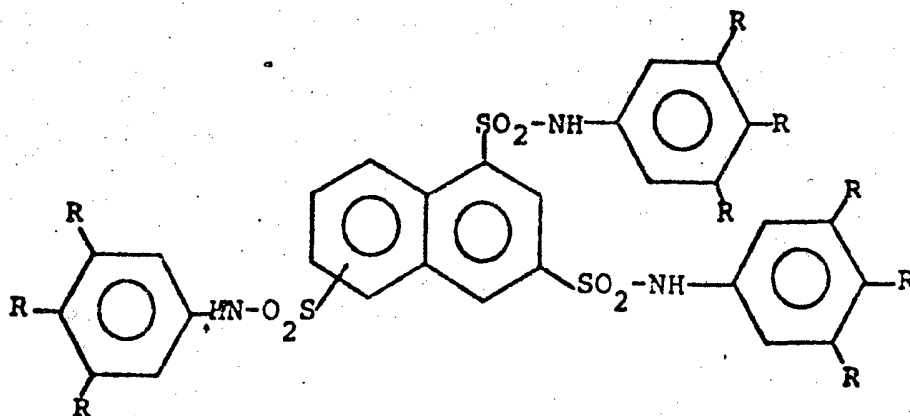
B e i s p i e l 17

Herstellung einer injizierbaren Depotsuspension

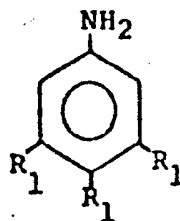
<u>Bestandteil</u>	<u>% (Gew./Vol.)</u>
Wirkstoff	0,05 - 5 (Säureäquivalent)
Polysorbat 80 USP	0,2
Polyethylenglykol 4000 USP	3,0
Natriumchlorid USP	0,8
Benzylalkohol N. F.	0,9
HCl bis pH 6-8	q.s.
Wasser für Injektionszwecke, auf	100,0

Erfindungsanspruch

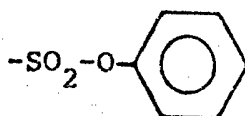
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R Wasserstoff oder die Gruppe $-\text{SO}_3\text{A}$, worin A für ein Alkalimetall steht, bedeutet, und jeder Phenylrest wenigstens eine Gruppe $-\text{SO}_3\text{A}$ und kein Phenylrest drei Gruppen $-\text{SO}_3\text{A}$ aufweist, und die nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



worin R₁ Wasserstoff oder die Gruppe



bedeutet, mit 1,3,6-Naphthalintrisulfonylchlorid oder 1,3,5-Naphthalintrisulfonylchlorid in einer organischen Stickstoffbase etwa 1 Stunde umgesetzt und abgekühlt wird, worauf in einem geeigneten Lösungsmittel isoliert, mit einem halogenierten organischen Lösungsmittel extrahiert und mit einer Mineralsäure gewaschen wird, daß die veresterten Verbindungen aus einem aromatischen:polaren Lösungsmittel abgetrennt und dann mit einem Alkalialkoxid mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in Dimethylsulfoxid bei erhöhter Temperatur 1 Stunde behandelt werden und daß nach Ansäuern mit einer organischen Säure aus einem absoluten Alkanol mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in Gegenwart eines Alkaliacetats gefällt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß das 5,5',5"-/1,3,6-Naphthalintris(sulfonylimino)/tris-1,3-benzoldisulfonsäure-hexanatriumsalz und 4,4',4"-/1,3,6-Naphthalintris(sulfonylimino)/tris-benzolsulfonsäure-trinatriumsalz hergestellt wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Zwischenprodukt der 5,5',5"-/1,3,6-Naphthalintris=(sulfonylimino)/tris-1,3-benzoldisulfonsäure-hexaphenylester oder der 4,4',4"-/1,3,6-Naphthalintris=(sulfonylimino)/tri-benzolsulfonsäure-triphenylester verwendet wird.

4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Stickstoffbase Pyridin, als halogeniertes organisches Lösungsmittel Methylenchlorid, als Mineralsäure Salzsäure, als aromatisches:polares Lösungsmittel Benzol:Aceton, als Alkalialkoxid Alkaliethoxid, als organische Säure Essigsäure und als Alkanol Ethanol verwendet wird.