



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 247 215 A5

4(51) C 07 C 143/78
 C 07 C 43/164
 C 07 D 213/71
 C 07 D 333/34

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

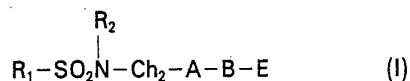
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 287 736 4	(22)	10.03.86	(44)	01.07.87
(31)	P3508692.0	(32)	12.03.85	(33)	DE
	P3541854.0		27.11.85		

(71) siehe (73)
 (72) Nickl, Josef, Dr.; Haarmann, Walter, Dr.; Ballhause, Helmut; Weisenberger, Johannes, Dr.; Heckel, Armin, Dr.; Müller, Erich, Dr.; Narr, Berthold, Dr., DE
 (73) Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylaminoäthylverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Sulfonylaminoäthylverbindungen für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit starker antithrombotischer Wirkung. Erfindungsgemäß werden neue Sulfonylaminoäthylverbindungen der allgemeinen Formel



hergestellt, in der beispielsweise bedeuten: R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Halogenatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Biphenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridyl- oder Thienylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, A eine Methylen- oder Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit dem benachbarten Rest B verknüpft ist, B eine Phenyl- oder Naphthylengruppe und E eine über eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylengruppe gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe u. a.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylaminoäthylverbindungen der allgemeinen Formel



in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Halogenatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituiertes Biphenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridyl- oder Thierylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

A eine Methylen- oder Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit dem benachbarten Rest B verknüpft ist,

B eine Phenylen- oder Naphthylengruppe und

E eine über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder über eine Alkenylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, wobei jeweils eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkylen- oder Alkenylenreste, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist und der Alkoxyteil, welcher in 2- oder 3-Stellung durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann, oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch 1 oder 2 Alkylgruppen mit insgesamt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl- oder Pyridazin-3-on-6-yl-gruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls E eine Hydroxycarbonylgruppe enthält oder darstellt, **gekennzeichnet dadurch**, daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₂, A, B und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert, sind, wobei eine Hydroxygruppe im Rest E durch eine hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe geschützt sein kann, mit einem Phenylsulfonsäurederivat der allgemeinen Formel



in der

R₁ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und X eine nucleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine über eine Alkylen- oder Alkenylengruppe gebundene Hydroxycarbonylgruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁, R₂ A und B in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

E₁ die für E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch die Carboxygruppe durch einen hydrolytisch, thermolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe geschützt ist oder ein funktionelles Derivat der Carboxygruppe darstellt und/oder der Rest E₁ eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe enthält, hydrolytisch, hydrogenolytisch oder thermolytisch abgespalten wird oder

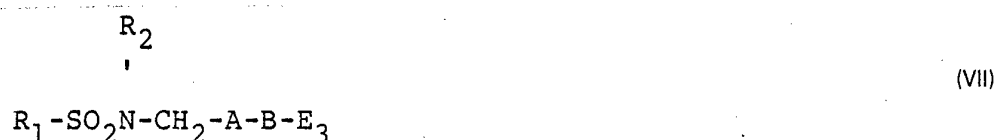
c.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E benachbart zum Rest B eine Carbonylgruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R₁, R₂, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



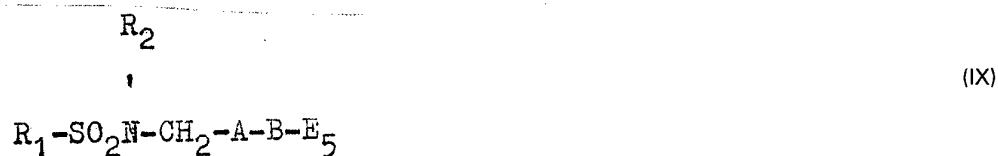
in der
E₂ die für E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch E benachbart zu Y eine Carbonylgruppe enthalten muß und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Hydroxycarbonylgruppe durch einen hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbaren Schutzrest geschützt sein kann, und
Y eine nucleophile Austrittsgruppe darstellen, oder dessen Anhydrid in Gegenwart einer Lewis-Säure umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder
d.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E benachbart zum Rest B eine Hydroxymethylengruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R₁, R₂, A und B sowie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
E₃ für die E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen aufweist, wobei jedoch E eine Carbonylgruppe enthalten muß, reduziert wird oder
e.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E einen der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gesättigten Reste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

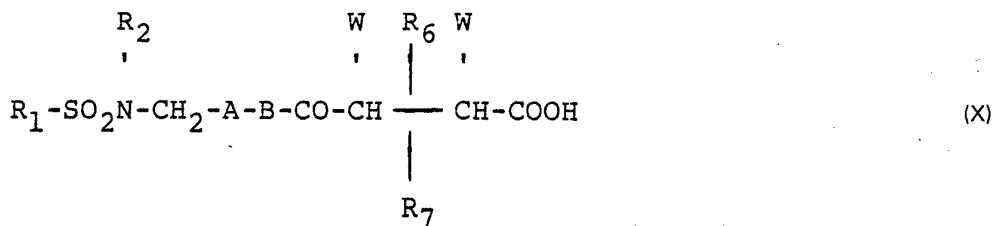


in der
R₁, R₂, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
E₄ einen der für E in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten ungesättigten Rest darstellt, hydriert wird oder
f.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten über eine gesättigte Alkylengruppe gebundene Hydroxycarbonylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R₁, R₂, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
E₅ am gleichen Kohlenstoffatom zwei über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen gebundene Hydroxycarbonylgruppen darstellt, wobei jeweils eine Methylengruppe des Restes E₅, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist, decarboxyliert wird oder

g.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E einen Pyridazinonring darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁, R₂, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

R₆ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen, wobei R₆ und R₇ zusammen insgesamt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und W jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Bindung darstellen, oder deren reaktionsfähige Derivate mit Hydrazin umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylenoxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ und R₂ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

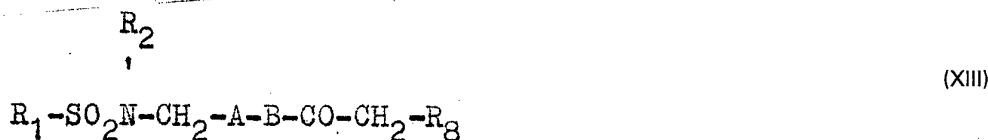
Z eine nucleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, wobei eine im Rest B gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppe durch eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe wie eine Alkoxy- oder Benzyloxygruppe geschützt sein kann, gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest und gegebenenfalls anschließend ein erhaltener Ester der allgemeinen Formel I in die entsprechende Carbonsäure übergeführt wird oder

i.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine gegebenenfalls in α -Stellung durch eine Methyl- oder Äthylgruppe substituierte Alkoxyacetylacetylgruppe darstellt, ein Acetophenon der allgemeinen Formel



in der

R₁, R₂, A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

R₈ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe darstellt, mit einem Kohlensäuredialkylester in Gegenwart einer Base umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthält, in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, übergeführt wird.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß neue Sulfonylaminoäthylverbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituierte 4-Biphenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridyl- oder Thienylgruppe.

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

A eine Methylen- oder Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit dem benachbarten Rest B verknüpft ist,

B eine 1,4-Phynelen- oder 1,4-Naphthylengruppe und

E eine über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxyacetylacetylgruppe mit insgesamt 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wobei jeweils eine Methylenengruppe der vorstehend erwähnten Alkyl- oder Alkylengruppen, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist und eine Äthoxyacetylacetylgruppe in 2-Stellung durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann, wobei jedoch E keine gegebenenfalls in α -Stellung durch eine Methyl- oder Äthylgruppe substituierte Hydroxycarbonyl-methylenacetylacetylgruppe darstellen kann, oder eine gegebenenfalls in 5-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl- oder Pyridazin-3-on-6-yl-gruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls E eine Hydroxycarbonylgruppe enthält oder darstellt.

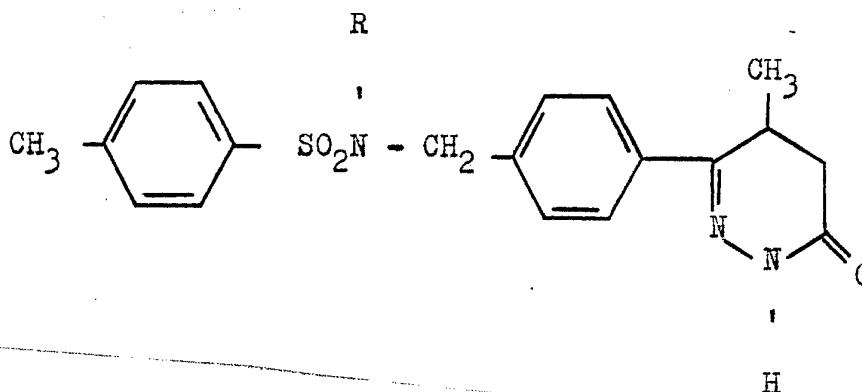
3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß neue Sulfonylaminoäthylverbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden, in der
 R_1 eine gegebenenfalls durch ein Chloratom oder eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,
 R_2 ein Wasserstoffatom,
A eine Methylen- oder Methylenoxygruppe,
B eine 1,4-Phenylengruppe und
E eine über eine n-Propylengruppe gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wobei jeweils eine Methylgruppe der vorstehend erwähnten Propylengruppe, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist und eine Äthoxycarbonylgruppe in 2-Stellung durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls in 5-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl-gruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls E eine Hydroxycarbonylgruppe enthält oder darstellt.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure und deren Additionssalze mit anorganischen Basen hergestellt werden.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 6-[4-(2-Benzoylsulfonylaminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydropyridazin-(2H)-3-on hergestellt wird.
6. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß physiologisch verträgliche Additionssalze der Verbindungen gemäß den Punkten 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Basen hergestellt werden.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäß den Punkten 1 a und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt wird.
9. Verfahren gemäß den Punkten 1 a, 7 und 8, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
10. Verfahren gemäß den Punkten 1 b und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die hydrolytische Abspaltung in Gegenwart einer Säure oder in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C durchgeführt wird.
11. Verfahren gemäß den Punkten 1 b und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Nitril- oder Aminocarbonylgruppe mit einem Nitril in Gegenwart einer Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in eine Carboxygruppe übergeführt wird.
12. Verfahren gemäß den Punkten 1 b und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Nitril- oder Aminocarbonylgruppe mit 100%iger Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen 100 und 180°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 160°C, in eine Carboxygruppe übergeführt wird.
13. Verfahren gemäß den Punkten 1 b und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Benzyloxygruppe hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C abgespalten wird.
14. Verfahren gemäß den Punkten 1 b und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine tert. Butyloxycarbonylgruppe thermolytisch in Gegenwart einer Säure bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40 und 100°C, abgespalten wird.
15. Verfahren gemäß den Punkten 1 c und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid, Bortrifluorid und Zinkchlorid durchgeführt wird.
16. Verfahren gemäß den Punkten 1 c, 7 und 15, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen, durchgeführt wird.
17. Verfahren gemäß den Punkten 1 d und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reduktion in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff oder in Gegenwart eines Metallhydrids durchgeführt wird.
18. Verfahren gemäß den Punkten 1 d, 7 und 17, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt wird.
19. Verfahren gemäß den Punkten 1 e und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Hydrierung in Gegenwart von katalytisch angeregtem oder naszierendem Wasserstoff durchgeführt wird.
20. Verfahren gemäß den Punkten 1 e, 7 und 19, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Hydrierung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
21. Verfahren gemäß den Punkten 1 f und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 80 und 100°C, durchgeführt wird.
22. Verfahren gemäß den Punkten 1 g und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt wird.
23. Verfahren gemäß den Punkten 1 h und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in Gegenwart einer wasserfreien Base bei Temperaturen zwischen 25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C, durchgeführt wird.
24. Verfahren gemäß den Punkten 1 i und 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzung in Gegenwart von Kaliumtert. butylat und bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 100°C, durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Verbindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfonylaminoäthylverbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antithrombotischer Wirkung. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung thromboembotischer Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der japanischen Offenlegungsschrift 124.279/78 (siehe C. A. 90, 168.635t [1979]) werden unter anderem die Verbindungen der Formel



in der

R ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, unter anderem eine Hemmwirkung auf die Plättchenaggregation und antithrombotische Wirkungen. Außerdem werden in DE-A-3.000.377 4-(Benzolsulfonamidoäthyl)-benzoesäuren, Benzolsulfonamidoäthyl-essigsäuren, -propionsäuren und -acrylsäuren sowie deren Ester beschrieben, welche eine lipidsenkende und eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufweisen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit starker antithrombotischer Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



und deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, falls E eine Hydroxycarbonylgruppe enthält, überlegene pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische Wirkungen, außerdem stellen die neuen Verbindungen Thromboxanantagonisten dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, deren Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Verwendung deren physiologisch verträgliche Additionssalze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung. In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe oder ein Halogenatom mono- oder disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Biphenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridyl- oder Thienylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

A eine Methylene- oder Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit dem benachbarten Rest B verknüpft ist,

B eine Phenyl- oder Naphthylengruppe und

E eine über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder über eine Alkenylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, wobei jeweils eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkyl- oder Alkenylreste, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist und der Alkoxyteil, welcher in 2- oder 3-Stellung durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatome substituiert sein kann, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch 1 oder 2 Alkylgruppen mit insgesamt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl- oder Pyridazin-3-on-6-yl-gruppe.

Für die bei der Definition der Reste R₁, B und E eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R₁ die der Phenyl-, 2-Methylphenyl-, 3-Methylphenyl-, 4-Methylphenyl-, 2-Fluorphenyl-, 3-Fluorphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 2-Bromphenyl-, 4-Bromphenyl-, 3,4-Dimethylphenyl-, 2,4-Difluorphenyl-,

2,4-Dichlorphenyl-, 2,4-Dibrom-phenyl-, Methyl-chlorphenyl-, Naphth-1-yl-, Naphth-2-yl-, 4-Biphenyl-yl-, 2'-Fluor-4-biphenyl-yl-, 2'-Chlor-4-biphenyl-yl-, 2'-Brom-4-biphenyl-yl-, 3'-Fluor-4-biphenyl-yl-, 4'-Fluor-4-biphenyl-yl-, 4'-Chlor-4-biphenyl-yl-, 2-Fluor-4-biphenyl-yl-, 3-Chlor-4-biphenyl-yl-, 2-Brom-4-biphenyl-yl-, Pyrid-2-yl-, Pyrid-3-yl-, Pyrid-4-yl-, Thien-2-yl- oder Thien-3-yl-gruppe,

für B die 1,4-Phenylen-, 1,3-Phenylen- oder 1,4-Naphthylengruppe und

für E die der 2-Hydroxycarbonyl-äthanon-(1)-yl-, 3-Hydroxycarbonyl-n-propanon-(1)-yl-, 4-Hydroxycarbonyl-n-butanon-(1)-yl-, 5-Hydroxycarbonyl-n-pentanon-(1)-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-methyl-äthanon-(1)-yl-, 3-Hydroxycarbonyl-2-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Hydroxycarbonyl-3-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 4-Hydroxycarbonyl-2-methyl-n-butanon-(1)-yl-, 4-Hydroxycarbonyl-3-methyl-n-butanon-(1)-yl-, 4-Hydroxycarbonyl-4-methyl-n-butanon-(1)-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-äthyl-äthanon-(1)-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-n-propyl-äthanon-(1)-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-äthyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Hydroxycarbonyl-3-äthyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Hydroxycarbonyl-2-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Hydroxycarbonyl-3-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 4-Hydroxycarbonyl-n-buten-2-on-(1)-yl-, 5-Hydroxycarbonyl-n-penten-2-on-(1)-yl-, 2-Hydroxycarbonyl-1-hydroxy-äthyl-, 3-Hydroxycarbonyl-1-hydroxy-n-propyl-, 4-Hydroxycarbonyl-1-hydroxy-n-butyl-, 5-Hydroxycarbonyl-1-hydroxy-n-pentyl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-methyl-1-hydroxy-äthyl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-äthyl-1-hydroxy-äthyl-, 2-Hydroxycarbonyl-2-isopropyl-1-hydroxy-äthyl-, 3-Hydroxycarbonyl-2-methyl-1-hydroxy-n-propyl-, 3-Hydroxycarbonyl-2-äthyl-1-hydroxy-n-propyl-, 3-Hydroxycarbonyl-3-methyl-1-hydroxy-n-propyl-, 3-Hydroxycarbonyl-3-äthyl-1-hydroxy-n-propyl-, 4-Hydroxycarbonyl-2-methyl-1-hydroxy-n-butyl-, 4-Hydroxycarbonyl-3-methyl-1-hydroxy-n-butyl-, 4-Hydroxycarbonyl-4-methyl-1-hydroxy-n-butyl-, 2-Methoxycarbonyl-äthanon-(1)-yl-, 2-(2-Methoxyäthoxycarbonyl)-äthanon-(1)-yl-, 3-Methoxycarbonyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-(2-Äthoxyäthoxycarbonyl)-n-propanon-(1)-yl-, 3-(3-Methoxy-n-propoxycarbonyl)-n-propanon-(1)-yl-, 3-n-Propoxycarbonyl-n-propanon-(1)-yl-, 4-Äthoxycarbonyl-n-butanon-(1)-yl-, 5-Äthoxycarbonyl-n-pentanon-(1)-yl-, 2-Äthoxycarbonyl-2-methyl-äthanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-3-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 4-Äthoxycarbonyl-2-methyl-n-butanon-(1)-yl-, 4-Äthoxycarbonyl-3-methyl-n-butanon-(1)-yl-, 4-Äthoxycarbonyl-4-methyl-n-butanon-(1)-yl-, 2-Äthoxycarbonyl-2-äthyl-äthanon-(1)-yl-, 2-Äthoxycarbonyl-2-n-propyl-äthanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-2-äthyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-3-äthyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 3-Äthoxycarbonyl-3-methyl-n-propanon-(1)-yl-, 4-Äthoxycarbonyl-n-buten-2-on-(1)-yl-, 5-Äthoxycarbonyl-n-penten-2-on-(1)-yl-, Äthoxycarbonyl-hydroxymethyl-, 2-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-äthyl-, 3-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-n-propyl-, 4-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-n-butyl-, 5-Äthoxycarbonyl-1-hydroxy-n-pentyl-, 2-Äthoxycarbonyl-2-methyl-1-hydroxy-äthyl-, 2-Äthoxycarbonyl-2-äthyl-1-hydroxy-äthyl-, 2-Äthoxycarbonyl-2-isopropyl-1-hydroxy-äthyl-, 3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-1-hydroxy-n-propyl-, 3-Äthoxycarbonyl-2-äthyl-1-hydroxy-n-propyl-, 3-Äthoxycarbonyl-3-methyl-1-hydroxy-n-propyl-, 3-Äthoxycarbonyl-3-äthyl-1-hydroxy-n-propyl-, 4-Äthoxycarbonyl-2-methyl-1-hydroxy-n-butyl-, 4-Äthoxycarbonyl-3-methyl-1-hydroxy-n-butyl-, 4-Äthoxycarbonyl-4-methyl-1-hydroxy-n-butyl-, 3-(2-Methoxy-äthoxycarbonyl)-n-propanon-(1)-yl-, 3-(2-Äthoxy-äthoxycarbonyl)-n-propanon-(1)-yl-, 3-(2-Isopropoxy-äthoxycarbonyl)-n-propanon-(1)-yl-, 3-(3-Methoxy-n-propoxycarbonyl)-n-propanon-(1)-yl-, 3-(3-n-Propoxy-n-propoxy-carbonyl)-n-propyl-(1)-yl-, 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,5-Dihydro-5-methyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,5-Dihydro-5-äthyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,5-Dihydro-5-n-propyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 4,5-Dihydro-5,5-dimethyl-pyridazin-3-on-6-yl-, Pyridazin-3-on-6-yl-, 5-Methyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 5-Äthyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 5-n-Propyl-pyridazin-3-on-6-yl- oder 5-Isopropyl-pyridazin-3-on-6-yl-gruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom substituierte 4-Biphenylgruppe, eine Naphthyl-, Pyridyl- oder Thienylgruppe, R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

A eine Methylen- oder Methylenoxygruppe, wobei das Sauerstoffatom mit dem benachbarten Rest B verknüpft ist,

B eine 1,4-Phenylen- oder 1,4-Naphthylengruppe und

E eine über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder über eine geradkettige oder verzweigte Alkenylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wobei jeweils eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Alkylen- oder Alkenylengruppen, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist und eine Äthoxycarbonylgruppe in 2-Stellung durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann, wobei jedoch E keine gegebenenfalls in α -Stellung durch eine Methyl- oder Äthylgruppe substituierte Hydroxycarbonylmethylen-carbonylgruppe darstellen kann, oder eine gegebenenfalls in 5-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl- oder Pyridazin-3-on-6-yl-gruppe bedeuten.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Chloratom oder eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom,

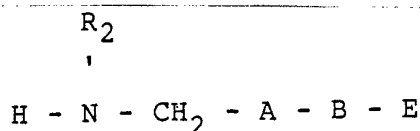
A eine Methylen- oder Methylenoxygruppe,

B eine 1,4-Phenylengruppe und

E eine über eine n-Propylengruppe gebundene Hydroxycarbonyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wobei jeweils eine Methylengruppe der vorstehend erwähnten Propylengruppe, welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist und eine Äthoxycarbonylgruppe in 2-Stellung durch eine Methoxygruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls in 5-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte 4,5-Dihydro-pyridazin-3-on-6-yl-gruppe bedeuten.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a.) Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_2 , A, B und E wie eingangs definiert sind, wobei eine Hydroxygruppe im Rest E durch eine hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe wie eine Alkoxy- oder Benzyloxygruppe geschützt sein kann, mit einem Phenylsulfonsäurederivat der allgemeinen Formel



in der

R_1 wie eingangs definiert ist und

X eine nucleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Alkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy- oder Äthoxygruppe, darstellt und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Wasser/Methanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren auch als Lösungsmittel verwendet werden können, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine über eine Alkylen- oder Alkenylengruppe gebundene Hydroxycarbonylgruppe darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind und E_1 die für E eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch die Carboxygruppe durch eine hydrolytisch, thermolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe geschützt ist oder ein funktionelles Derivat der Carboxygruppe darstellt und/oder der Rest E_1 eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe enthält.

Als hydrolysierbare Gruppen kommen beispielsweise funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe, Äthergruppen wie die Methoxy- oder Benzyloxygruppe oder Lactone und als thermolytisch abspaltbare Gruppen beispielsweise Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, und als hydrogenolytisch abspaltbare Gruppen beispielsweise Aalkylgruppen, z. B. die Benzylgruppe, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trichloressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel IV eine Nitril- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen vorzugsweise mittels 100%iger Phosphorsäure bei Temperaturen zwischen 100 und 180°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 160°C, oder auch mit einem Nitrit, z. B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

Enthält beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel IV die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert.-Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 100°C, abgespalten werden.

Enthält beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel IV die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse kann gleichzeitig eine halogenhaltige Verbindung enthalogeniert und eine vorhandene Doppelbindung aufhydriert werden.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E benachbart zum Rest B eine Carbonylgruppe enthält: Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E_2 die für E eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch E benachbart zu Y eine Carbonylgruppe enthalten muß und gleichzeitig eine gegebenenfalls vorhandene Hydroxycarbonylgruppe durch einen hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspaltbaren Schutzrest wie eine Alkoxy- oder Benzylgruppe geschützt sein kann, und

Y eine nucleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodat, darstellen, oder dessen Anhydrid in Gegenwart einer Lewis-Säure und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Friedel-Craft's-Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Äthylenchlorid oder Nitrobenzol in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumchlorid, Bortrifluorid oder Zinkchlorid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E benachbart zum Rest B eine Hydroxymethylengruppe enthält:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A und B eingangs definiert sind und

E_3 die für E eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, wobei jedoch E eine Carbonylgruppe enthalten muß.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Eisessig in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Perchlorsäure oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithium-aluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Hydroxymethylengruppe enthält, wird die Umsetzung vorzugsweise mit Natriumborhydrid in Methanol und bei Raumtemperatur durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der allgemeinen Formel VII im Rest E eine Doppelbindung, so kann diese bei der Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff gleichzeitig aufhydriert werden.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E einen der eingangs erwähnten gesättigten Reste darstellt:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind und E_4 einen der für E eingangs erwähnten ungesättigten Rest darstellt.

Die Hydrierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Dioxan, Essigester oder Eisessig mit katalytisch angeregtem Wasserstoff oder mit naszierendem Wasserstoff bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Hierbei kann eine gegebenenfalls im Rest E vorhandene Carbonylgruppe gleichzeitig in eine Hydroxymethylgruppe übergeführt werden.

Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Carbonylgruppe enthält, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart von Zink/Eisessig und bei Raumtemperatur durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine der eingangs erwähnten über eine gesättigte Alkylengruppe gebundene Hydroxycarbonylgruppe darstellt:

Decarboxylierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

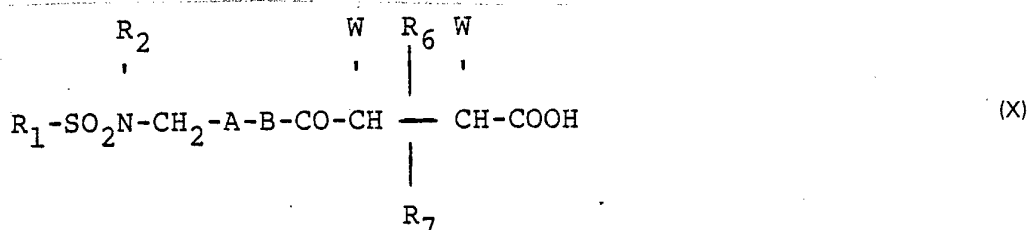
R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind und

E_5 am gleichen Kohlenstoffatom zwei über eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen Kohlenstoffatom gebundene Hydroxycarbonylgruppen darstellt, wobei jeweils eine Methylengruppe des Restes, E_5 , welche mit dem Rest B verknüpft sein muß, durch eine Hydroxymethylen- oder Carbonylgruppe ersetzt ist.

Die Decarboxylierung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure oder Phosphorsäure, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, in einem Lösungsmittel wie Wasser, Äthanol/Wasser, Eisessig/Wasser, Dioxan/Wasser oder Diäthylenglykoldimethyläther bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, z. B. bei Temperaturen zwischen 80 und 100°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E einen Pyridazinonring darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind,

R_6 und R_7 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylgruppen, wobei R_6 und R_7 zusammen insgesamt 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, und W jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine weitere Bindung darstellen, oder deren reaktionsfähige Derivate wie deren Ester, Amide oder Halogenide mit Hydrazin.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Eisessig, Propionsäure und/oder in einem Überschuß von Hydrazin bzw. Hydrazin-hydrat bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure als Kondensationsmittel wie Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylenoxygruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind und

Z eine nucleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. ein Chlor oder Brom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

HO-B-E

(XII)

in der

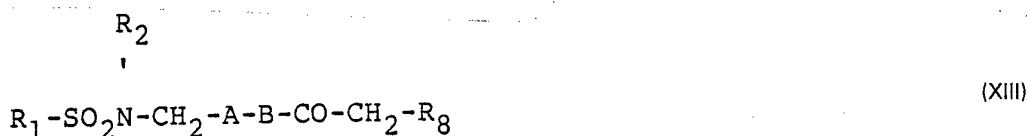
B und E wie eingangs definiert sind, wobei eine im Rest E gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppe durch eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe wie eine Alkoxy- oder Benzoyloxygruppe geschützt sein kann, gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes und gegebenenfalls anschließende Überführung eines erhaltenen Esters der allgemeinen Formel I in die entsprechende Carbonsäure.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Wasser/Methanol, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid vorzugsweise in Gegenwart eines wasserfreien säurebindenden Mittels wie Kaliumcarbonat oder Triäthylamin, wobei Triäthylamin auch als Lösungsmittel verwendet werden kann, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes oder die Überführung eines erhaltenen Esters der allgemeinen Formel I in die entsprechende Carbonsäure erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine gegebenenfalls in α -Stellung durch eine Methyl- oder Äthylgruppe substituierte Alkoxy-carbonylmethylencarbonylgruppe darstellt:

Umsetzung eines Acetophenons der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 , A und B wie eingangs definiert sind und

R_8 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe darstellt, mit einem Kohlensäuredialkylester in Gegenwart einer Base. Die Umsetzung wird in Gegenwart einer Base wie Kalium-tert.butylat oder Natriumhydrid und in einem Lösungsmittel wie Toluol, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Kohlensäuredialkylesters, bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 100°C, durchgeführt.

Die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, lassen sich gewünschtenfalls anschließend in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIII erhält man nach literaturbekannten Verfahren bzw. sind literaturbekannt.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man aus einer entsprechenden N-Acyl-amino-alkyl-phenylverbindung durch Acylierung nach Friedel-Craft, anschließende Entacylierung und gegebenenfalls anschließende Reduktion, Hydrolyse und/oder Veresterung.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel IV, V, VII, VIII, IX, X und XIII erhält man durch Umsetzung einer entsprechenden Aminoverbindung mit einem entsprechenden Sulfonylhalogenid.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere antithrombotische Wirkungen und eine Hemmwirkung auf die Plättchenaggregation. Außerdem weisen sie auch eine Hemmwirkung auf die Tumormetastasierung auf und stellen Thromboxanantagonisten dar. Außerdem weisen die Pyridazinone der allgemeinen Formel I eine Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase auf.

Beispielsweise wurden die neuen Verbindungen

A = 3-[4-(2-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure,

B = 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure- β -methoxyäthylester,

C = 6-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on,

D = 6-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on,

E = 6-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on und

F = 3-[4-(2-Benzolsulfonylamino-äthyl)-benzoyl]propionsäure

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

1. Antithrombotische Wirkung

Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von BORN und CROSS (J. Physiol. **170**, 397 [1964]) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14% im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der „optical density“.

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC₅₀ berechnet, die sich auf eine 50%ige Änderung der „optical density“ im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Substanz	EC ₅₀ [μ Mol/l]
A	4
B	> 10
C	3,3
D	2,4
E	3
F	3

2. Bestimmung der Verlängerung der Blutungszeit

Vorbemerkung

Der menschliche Organismus sowie der der Warmblütler besitzt einen sinnvollen Mechanismus, der ihn vor Blutverlusten im Falle von Verletzungen schützen soll. Dieses System besteht aus den Blutplättchen (Thrombozyten), welche mittels ihrer Klebeeigenschaften einen Gefäßdefekt rasch „verstopfen“ sollen und so die **primäre Hämostase** herbeiführen. Neben diesem reinen cellulären Blutstillungsmechanismus besitzt der Körper ein Blutgerinnungssystem. Bei diesem System werden Plasmafaktoren (Eiweißkörper) in eine wirksame Form gebracht, welche schließlich das flüssige Plasmafibrinogen zu einem Fibringerinnsel werden lassen.

Das System der primären Hämostase, welches im wesentlichen von den Thrombozyten gestellt wird, und das Gerinnungssystem ergänzen sich in dem gemeinsamen Ziel, den Körper vor Blutverlusten wirkungsvoll zu schützen.

Bei manchen Krankheiten kann es auch bei einem intakten Gefäßsystem zum Ablauf von Gerinnungsprozessen sowie zum Verklumpen von Thrombozyten kommen. Die Schwächung des Blutgerinnungssystems durch Cumarine oder Heparin ist bekannt und kann leicht mit Hilfe von bekannten Blutgerinnungstesten gemessen werden, welche unter Präparateeinwirkung eine Verlängerung anzeigen (Plasmarecalcif.-zeit, Quick-Bestimmung, Thrombinzeit, etc.).

Da im Falle einer Verletzung die erste rasche Blutstillung durch Thrombozyten geschieht, läßt sich beim Setzen einer standardisierten Verletzung die Funktion der Thrombozyten mit Hilfe der Messung der Blutungszeit gut bestimmen. Die normale Blutungszeit beträgt beim Menschen etwa 1 bis 3 min, setzt aber leistungsfähige und in genügender Zahl vorhandene Thrombozyten voraus. Bei einer normalen Thrombozytenzahl weist also eine verlängerte Blutungszeit auf eine gestörte Funktion der Thrombozyten hin. Wir finden dies z. B. bei einigen angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen. Will man auf der anderen Seite die Neigung zu spontanem Zusammenballen der Thrombozyten mit der Folge von Gefäßverschlüssen im arteriellen System durch Medikamente verhindern, so muß folglich bei einer erfolgreichen thrombozytenwirksamen Therapie die Blutungszeit unter Substanzeinfluß verlängert werden. Bei einer thrombozytenwirksamen Substanz ist also eine Verlängerung der Blutungszeit und — da das plasmatische Gerinnungssystem ja nicht berührt wird — eine normale Blutgerinnungszeit zu erwarten.

Literatur: W. D. Keidel: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967, Seite 31: Der Blutstillungsvorgang.

Zur Bestimmung der Blutungszeit wurden die zu untersuchenden Substanzen wachen Mäusen in einer Dosis von 10 mg/kg p.o. appliziert. Nach einer Stunde wurde von der Schwanzspitze jedes Tieres ca. 0,5mm abgeschnitten und das austretende Blut in Abständen von 30 Sekunden bis zum Sistieren der Blutung vorsichtig mit einem Filterpapier abgetupft. Die Zahl der so erhaltenen Blutropfen ergibt ein Maß für die Blutungszeit (5 Tiere pro Versuch). Die folgenden Zahlenangaben bedeuten Prozent-Verlängerung gegenüber Kontrollen ohne Substanzgabe:

Substanz	Verlängerung der Blutungszeit in % nach 1 Stunde
A	108
B	110
C	145
D	187
E	233
F	> 266

3. Akute Toxizität

Die akute Toxizität der zu untersuchenden Substanzen wurde orientierend an Gruppen von je 10 Mäusen nach oraler Gabe einer Einzeldosis bestimmt (Beobachtungszeit: 14 Tage):

Substanz	Orientierende akute Toxizität
A	1 000 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
B	1 000 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
C	1 000 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
D	1 000 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
E	1 000 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
F	250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignet sich die neue Verbindung und deren physiologisch verträgliche Additionssalze zur Behandlung und zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sogen. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe. Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise zwei- bis viermal täglich 0,3 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,3 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylesterhydrochlorid

51,5g (0,2 Mol) 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäurehydrochlorid werden in 200 ml Methanol suspendiert. Hierzu leitet man Chlorwasserstoff-Gas bis zur Sättigung ein und erhitzt unter Rückfluß 30 Minuten lang. Aus der filtrierten Lösung kristallisieren 31,5g Esterhydrochlorid aus. Durch Aufarbeitung der Mutterlagen lassen sich weitere 4,4g erhalten.

Ausbeute: 35,5g (66% der Theorie),

Schmelzpunkt: 191°C

$C_{13}H_{17}NO_3 \times HCl$ (271,75)

Ber.: C 57,46 H 6,68 N 5,15 Cl 13,05

Gef.: 57,33 6,42 5,02 13,06

Beispiel B

3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester

a) 4-(2-Acetylaminoäthyl)-2'-chlor-propiophenon

Hergestellt aus N-Acetyl- β -phenäthylamin und 2-Chlorpropionsäurechlorid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid.

Ausbeute: 82% der Theorie,

Schmelzpunkt: 81–85°C.

b) 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure

Das gemäß Beispiel Ba) erhaltene Chlorketon wird mit Malonsäurediäthylester und Kalium-tert. butanolat in Dimethylsulfoxid zu 2-Carbäthoxy-3-[4-(2-acetyl-aminoäthyl)-benzoyl]-buttersäure-äthylester umgesetzt. Dieser wird alkalisch hydrolysiert und die daraus gewonnene freie Säure wird durch Erhitzen in Diäthylenglykoldiäthyläther zu 3-[4-(2-Acetylamino-benzoyl)buttersäure vom Schmelzpunkt 147–152°C übergeführt. Anschließend wird durch 6stündiges Kochen mit halbkonzentrierter Salzsäure 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]-buttersäure-hydrochlorid erhalten.

c) Durch Veresterung der gemäß Beispiel Bb) erhaltenen Verbindung mittels alkoholischer Salzsäure erhält man 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester.

Öl, Rf-Wert: 0,7 (auf Alox-Platten mit Chloroform-Methanolkonz. Ammoniak (9:1:0,1)).

Beispiel C

4-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-phenyl]-4-hydroxy-buten-(3)-säurelacton

10,8g 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure werden in 25 ml Acetanhydrid eine Stunde lang zum Sieden erhitzt, wobei nach 10 Minuten eine klare Lösung entsteht. Anschließend destilliert man das Acetanhydrid im Vakuum ab, verreibt den kristallinen Rückstand mit Äther und kristallisiert aus 60 ml Äthylchlorid um.

Ausbeute: 7,8g (76% der Theorie),

Schmelzpunkt: 155–157°C

$C_{18}H_{17}NO_4S$ (343,41)

Ber.: C 62,96 H 4,99 N 4,08 S 9,34

Gef.: 62,85 5,14 4,16 9,18

Beispiel D**4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-2'-chlor-propiofenon**

Hergestellt analog Beispiel B aus N-Benzolsulfonyl- β -phenäthylamin und 2-Chlorpropionsäurechlorid in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid in Äthylenchlorid.

Beispiel E**4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-acetophenon**

30 g (0,15 Mol) 4-(2-Aminoäthyl)-acetophenon-hydrochlorid werden in 150 ml Pyridin suspendiert und unter Rühren langsam mit 39,7 g (0,225 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach einstündigem Rühren versetzt man mit Eis und Salzsäure und saugt das ausgefallene Reaktionsprodukt ab. Es wird aus 200 ml Äthanol und 100 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 20,6 g (44% der Theorie),

Schmelzpunkt: 138–140°C.

Beispiel F**Benzolsulfonsäure (N- β -phenyläthyl)-amid**

Man unterschichtet eine Lösung von 24,2 g (0,2 Mol) β -Phenäthylamin in 100 ml Dioxan mit 100 ml einer wäßrigen Lösung von Kaliumcarbonat (aus 50 ml gesättigtem Kaliumcarbonat und 100 ml Wasser) und tropft unter kräftigem Rühren 42,4 g (0,24 Mol) Benzolsulfochlorid zu. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, saugt den anorganischen Niederschlag ab, trennt die wäßrige Phase ab und dampft die Dioxanlösung im Vakuum ein. Den in Chloroform gelösten Rückstand wäscht man mit Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird eingeengt und der erhaltene Rückstand aus 120 ml Toluol und 160 ml Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 41,0 g (78% der Theorie),

Schmelzpunkt: 66–68°C

Beispiel G**3-[4-(2-Acetylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

Man suspendiert 504,3 g (3,78 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid in 1,31 Äthylenchlorid und versetzt unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser nacheinander mit 189,2 g (1,89 Mol) Bernsteinsäureanhydrid und 280,2 g (0,172 Mol) N-Acetyl- β -phenyläthylamin. Man rührt 2 Stunden bei Zimmertemperatur und versetzt anschließend mit Eis und 550 ml konzentrierter Salzsäure. Es fällt ein Niederschlag aus, welcher abgesaugt und zwischen Chloroform und 2n-Natriumhydroxid verteilt wird. Die alkalisch-wäßrige Phase wird angesäuert. Die ausfallende Säure wird abgesaugt und aus 1200 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 109 g (24% der Theorie),

Schmelzpunkt: 145–147°C

Beispiel H**3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-hydrochlorid**

55,9 g 3-[4-(2-Acetylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure werden in 200 ml konzentrierter Salzsäure 22 Stunden im Ölbad gekocht. Man dampft die klare Lösung im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus 200 ml n-Propanol um.

Ausbeute: 49,8 g (92% der Theorie),

Schmelzpunkt: 163–166°C (Zers.)

Beispiel 1**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-Kaliumsalz**

Zu einer Lösung von 10,8 g (0,03 Mol) 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure in 100 ml Methanol gibt man eine Lösung von 1,9 g (0,033 Mol) Kaliumhydroxid in 25 ml Methanol und versetzt anschließend mit 400 ml Äther. Das kristallin ausfallende Kaliumsalz wird nach einer Stunde abgesaugt und nach dem Trocknen aus 200 ml n-Propanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9,3 g (78% der Theorie),

Schmelzpunkt: 165–167°C

$C_{18}H_{18}KNO_5$ (399,52)

Ber.:	N 3,51	S 8,03
Gef.:	3,39	8,05

Beispiel 2**3-[4-(2-(4-Fluorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure-methylester**

13,6 g (0,05 Mol) 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäuremethylester-hydrochlorid werden in 70 ml Pyridin suspendiert. Man gibt 10,6 g (0,1 Mol) Triäthylamin und 200 mg 4-Dimethylaminopyridin und dann, unter Kühlung mit Eis-Kochsalz, 11,7 g (0,06 Mol) 4-Fluorbenzolsulfonsäurechlorid zu. Man rührt anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Eiswasser, versetzt mit Salzsäure und saugt das Reaktionsprodukt ab. Man kristallisiert aus 50 ml Methanol um.

Ausbeute: 18,7 g (94% der Theorie),

Schmelzpunkt: 92–94°C

$C_{19}H_{20}FNO_5S$ (393,30)

Ber.:	N 3,56	S 8,15
Gef.:	3,63	8,24

Beispiel 3**3-[4-(2-(4-Fluorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure**

9,8g (0,025 Mol) des gemäß Beispiel 2 erhaltenen Ester werden mit 30ml wäßriger 2n Natriumhydroxidlösung zum Sieden erhitzt. Dabei entsteht eine klare Lösung. Man säuert an und saugt das Reaktionsprodukt ab. Nach dem Trocknen kristallisiert man aus 60ml n-Propanol um.

Ausbeute: 8,0g (84% der Theorie),

Schmelzpunkt: 132–134°C

$C_{18}H_{18}FNO_5S$ (379,42)

Ber.:	C 56,98	H 4,78	N 3,69	S 8,45
Gef.:	56,74	4,77	3,82	8,41

Beispiel 4**3-[4-(2-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure-methylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid und 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 111–113°C (aus Methanol/Wasser)

$C_{19}H_{20}ClNO_5S$ (409,90)

Ber.:	C 55,67	H 4,92	N 3,42	S 7,82
Gef.:	55,67	4,98	3,24	7,59

Beispiel 5**3-[4-(2-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3-[4-(2-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure-methylester.

Schmelzpunkt: 150–152°C (aus Tetrachlorkohlenstoff)

$C_{18}H_{18}ClNO_5S$ (395,87)

Ber.:	C 54,61	H 4,58	Cl 8,96	N 3,54	S 8,10
Gef.:	54,90	4,66	9,26	3,30	8,22

Beispiel 6**3-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäuremethylester-hydrochlorid und Toluolsulfonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 120–122°C (Methanol/Wasser)

Beispiel 7**3-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester.

Schmelzpunkt: 130–132°C

$C_{19}H_{21}NO_5S$ (375,45)

Ber.:	C 60,78	H 5,64	N 3,73	S 8,54
Gef.:	60,42	5,62	3,91	8,61

Beispiel 8**3-[4-(2-(3-Pyridinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid und 3-Pyridinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 85% der Theorie.

Schmelzpunkt: 111–113°C

$C_{18}H_{20}N_2O_5S$ (376,344)

Ber.:	C 57,43	H 5,36	N 7,44	S 8,52
Gef.:	57,20	5,33	7,49	8,48

Beispiel 9**3-[4-(2-(3-Pyridinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3-[4-(2-(3-Pyridinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester.

Ausbeute: 71% der Theorie.

Schmelzpunkt: 158–160°C (aus n-Propanol)

$C_{17}H_{18}N_2O_5S$ (362,42)

Ber.:	C 56,34	H 5,01	N 7,73	S 8,85
Gef.:	56,09	5,02	7,53	8,83

Beispiel 10**3-[4-(2-(2-Thiophensulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure-methylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid und 2-Thiophensulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 80% der Theorie,

Öl, Rf-Wert: 0,2 (Kieselgel-Polygram-Platten mit Cyclohexan-Essigester = 2:1).

Beispiel 11**3-[4-(2-(2-Thiophensulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3-[4-(2-(2-Thiophensulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure-methylester.

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: 141–143°C (aus Isopropanol)

$C_{16}H_{17}NO_5S_2$ (367,46)

Ber.: C 52,30 H 4,66 N 3,81

Gef.: 52,31 4,89 3,94

Beispiel 12**3-[4-(2-(2'-Fluor-4-biphenylsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

Eine Suspension von 7,7 g (0,03 Mol) 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-hydrochlorid in 25 ml Pyridin versetzt man mit 100 mg 4-Dimethylaminopyridin und dann unter Eiskühlung mit 9,7 g (0,036 Mol) 2'-Fluor-4-biphenylsulfonsäure-chlorid. Nach einer Stunde verdünnt man mit Wasser, säuert an und kristallisiert das Reaktionsprodukt aus Äthylchlorid um.

Ausbeute: 7,7 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 160–162°C

$C_{24}H_{22}FNO_5S$ (455,51)

Ber.: C 63,28 H 4,87 N 3,08 S 7,07

Gef.: 63,44 4,95 3,28 7,36

Beispiel 13**4-[4-Benzolsulfonylaminoäthyl]-phenyl]-4-hydroxy-buttersäure**

7,2 g (0,02 Mol) 3-[4-(2-Benzosulfonylaminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure werden in 15 ml 2n Natriumhydroxid gelöst und mit 0,4 g (0,01 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, säuert anschließend an und extrahiert das Reaktionsprodukt mit Essigester. Dieses wird durch Chromatographie an einer Lobar®-Fertigsäule der Firma Merck A. G. mit Äthylchlorid-Äthanol (25:1) chromatographiert.

Ausbeute: 4,0 g (55% der Theorie)

Öl, Rf-Wert: 0,3 (Kieselgel-Polygram-Platten mit Äthylchlorid-Äthanol 10:1).

$C_{18}H_{21}NO_5S$ (363,44)

Ber.: C 59,49 H 5,83 N 3,85 S 8,82

Gef.: 59,40 5,59 3,68 8,67

Beispiel 14**3-[4-(2-Benzosulfonylaminoäthyl)-benzoyl]acrylsäure**

Man suspendiert 60 g (0,45 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid in 120 ml Äthylchlorid und gibt unter kräftigem Rühren und Kühlen mit Eiswasser nacheinander 22,1 g (0,225 Mol) Maleinsäureanhydrid und 39,2 g (0,15 Mol) Benzosulfonsäure-(N- β -phenyläthyl)-amid zu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt mit Eis, destilliert das Lösungsmittel mit Wasserdampf ab und isoliert das Reaktionsprodukt.

Ausbeute: 87% der Theorie,

Schmelzpunkt: 139–141°C (aus Äthylchlorid)

$C_{18}H_{17}NO_5S$ (359,41)

Ber.: C 60,15 H 4,77 N 3,90 S 8,92

Gef.: 60,20 4,72 4,07 8,89

Beispiel 15**3-[4-(2-Benzosulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester und Benzosulfonsäurechlorid in Pyridin.

Öl, Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel-Polygram-Platten mit Cyclohexan-Essigester 1:1).

Beispiel 16**3-[4-(2-Benzosulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3-[4-(2-Benzosulfonyl-aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester.

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 84–87°C (aus Diisopropyläther)

$C_{19}H_{21}NO_5S$ (375,45)

Ber.: C 60,78 H 5,64 N 3,73 S 8,54

Gef.: 61,00 5,51 3,66 8,41

Beispiel 17**3-[4-(2-p-Chlorbensosulfonylaminoäthyl)-benzoyl]-buttersäure**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester und 4-Chlorbensosulfonsäure-chlorid in Pyridin und Triäthylamin und anschließender Hydrolyse.

Ausbeute: 56% der Theorie

Schmelzpunkt: 65–68°C (aus Dioxan-Cyclohexan).

Beispiel 18**3-[4-(2-p-Toluolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester.

Öl, Rf-Wert: 0,6 (Merck-Kieselgel-Platten mit Cyclohexan-Essigester 1:1 als Laufmittel).

Beispiel 19**3-[4-(2-p-Toluolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3-[4-(2-p-Toluolsulfonyl-aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester.

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: 109–112°C (aus Essigester-Diisopropyläther).

$C_{20}H_{23}NO_5S$ (389,47)

Ber.:	C 61,68	H 5,95	N 3,60	S 8,23
Gef.:	61,90	6,16	3,63	8,01

Beispiel 20**3-[4-(2-(3-Pyridylsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester und Pyridin-3-sulfonsäure-chlorid und anschließende Hydrolyse.

Ausbeute: 37% der Theorie,

Schmelzpunkt: 130–132°C (aus Essigester).

$C_{18}H_{20}N_2O_5S$ (376,43)

Ber.:	C 57,43	H 5,36	N 7,44	S 8,52
Gef.:	57,20	5,38	7,20	8,52

Beispiel 21**6-[4-(2-Benzoylsulfonylaminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydropyridazin-(2H)-3-on**

Zu einer Suspension von 54,2 g (0,15 Mol) 3-[4-(2-Benzoylsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure in 200 ml Eisessig tropft man 41,3 g (0,825 Mol) 99%iges Hydrazinhydrat und erhitzt anschließend für eine Stunde zum Sieden. Danach kühlt man ab. Man isoliert das auskristallisierte Reaktionsprodukt und reinigt es durch Umkristallisation aus n-Butanol.

Ausbeute: 43,6 g (81% der Theorie),

Schmelzpunkt: 173–175°C

$C_{18}H_{19}N_3O_3S$ (357,44)

Ber.:	C 60,48	H 5,36	N 11,76	S 8,97
Gef.:	60,90	5,32	11,80	9,10

Beispiel 22**6-[4-(2-(4-Fluorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-(4-Fluorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 65% der Theorie,

Schmelzpunkte: 172–174°C (aus n-Butanol)

$C_{18}H_{18}FN_3O_3S$ (375,43)

Ber.:	C 57,59	H 4,83	N 11,19	S 8,54
Gef.:	57,90	4,92	11,30	8,68

Beispiel 23**6-[4-(2-Benzoylsulfonylaminoäthyl)-phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-Benzoylsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120–125°C (aus Isopropanol-Tetrachlorkohlenstoff).

Beispiel 24**6-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

7,0 g 3-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester und 2 g 99%iges Hydrazinhydrat werden in 25 ml Eisessig 5 Stunden gekocht. Man dampft im Vakuum ein, verteilt den Rückstand zwischen wässriger Natriumcarbonat-Lösung und Methylchlorid. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand aus 65 ml Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 4,0 g (62% der Theorie),

Schmelzpunkt: 147–150°C

$C_{20}H_{23}N_3O_3S$ (385,49).

Ber.:	C 62,32	H 6,01	N 10,90	S 8,32
Gef.:	62,48	5,97	10,77	8,32

Beispiel 25**6-[4-(2-(p-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 24 aus 3-[4-(2-(p-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 48% der Theorie,

Schmelzpunkt: 152–154°C

Beispiel 26**6-[4-(2-(3-Pyridinsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 24 aus 3-[4-(2-(3-Pyridinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120–122°C (aus Isopropanol)

$C_{18}H_{20}N_4O_3S$ (372,46)				
Ber.:	C 58,05	H 5,41	N 15,04	S 8,61
Gef.:	58,00	5,41	14,51	8,53

Beispiel 27**3-[4-(2-N-Benzolsulfonyl-N-methyl-aminoäthyl)-benzoyl]-propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 14 aus N-Benzolsulfonyl-N-methyl- β -phenyläthylamin und Bernsteinsäureanhydrid in Gegenwart von Aluminiumchlorid in Äthylchlorid.

Ausbeute: 37% der Theorie.

Schmelzpunkt: 123–125°C (aus Isopropanol)

$C_{19}H_{21}NO_5S$ (375,45)				
Ber.:	C 60,78	H 5,64	N 3,73	S 8,54
Gef.:	60,82	5,62	3,61	8,65

Beispiel 28**6-[4-(2-N-Benzolsulfonyl-N-methyl-aminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydro-pyridazon-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-N-Benzolsulfonyl-N-methyl-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 66% der Theorie,

Schmelzpunkt: 181–183°C

$C_{19}H_{21}N_3O_3S$ (371,47)				
Ber.:	C 61,43	H 5,70	N 11,31	S 8,63
Gef.:	61,40	5,85	11,38	8,70

Beispiel 29**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthoxy)-benzoyl]propionsäure-methylester**

9,8 g (37 mMol) N-Benzolsulfonyl-N- β -bromäthyl-amin (J. Indian chem. Soc. **17**, 567, [1940]) und 7,7 g (37 mMol) 3-[4-Hydroxybenzoyl]-propionsäure-methylester (Schmelzpunkt: 119–120°C; J. Chem. Soc. London **1944**, 548) werden zusammen mit 5,1 g trockenem Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylsulfoxid 6 Stunden lang auf 50–60°C unter Rühren erhitzt. Man versetzt anschließend mit 150 ml Wasser, dekantiert von dem ausgefallenen Öl ab, extrahiert dieses mit Essigester und wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumhydroxid-Lösung. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthoxy)-benzoyl]propionsäure-methylester als Öl.

Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel-Fertigplatten mit Äthylchlorid, Essigester, Eisessig = 100:30:5 als Laufmittel).

Ausbeute: 11,8 g (81% der Theorie).

Beispiel 30**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthoxy)-benzoyl]propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 3 durch alkalische Hydrolyse von 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthoxy)-benzoyl]-propionsäure-methylester.

Ausbeute: 9,8 g (86% der Theorie)

Schmelzpunkt: 139–141°C (aus n-Butanol)

$C_{18}H_{19}NO_6S$ (377,43)				
Ber.:	C 57,29	H 5,07	N 3,71	S 8,50
Gef.:	57,31	5,16	4,07	8,82

Beispiel 31**3-[4-(2-p-Toluolsulfonylaminoäthoxy)-benzoyl]propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 29 aus N- β -Toluolsulfonyl-N- β -bromäthyl-amin und 3-(4-Hydroxybenzoyl)-propionsäure-methylester und anschließende alkalische Hydrolyse des 3-[4-(2-p-Toluolsulfonylaminoäthoxy)-benzoyl]propionsäure-methylester.

Ausbeute: 32% der Theorie

Schmelzpunkt: 166–167°C (aus n-Butylacetat).

Beispiel 32**6-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthoxy)-phenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-Benzolsulfonyl-aminoäthoxy)-benzoyl]propionsäure und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 87% der Theorie,

Schmelzpunkt: 156–157°C (aus n-Butanol).

Beispiel 33**5-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]pentansäure-äthylester**

Zu einer Suspension von 16,7 g (125 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 80 ml Äthylchlorid gibt man 9,3 g (48 mMol) Adipinsäurechlorid-monoäthylester und anschließend 12,6 g (48 mMol) N-Benzolsulfonyl-N- β -phenäthyl-amin und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit Eis und Salzsäure, isoliert das Reaktionsprodukt und reinigt es durch Säulenchromatographie an 650 g Kieselgel mit Cyclohexan-Essigester 1:1.

Ausbeute: 12,5 g (62% der Theorie),

Öl, Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel-Polygram-Platten mit Cyclohexan-Essigester 1:1).

Beispiel 34**5-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]pentansäure**

5,5 g (13 mMol) 5-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]pentansäure-äthylester werden mit Natriumhydroxid in Äthanol 2 Stunden gekocht. Man dampft ein, nimmt in Wasser auf, wäscht die wäßrige Lösung mit Äther und säuert sie an. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird aus 40 ml Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (47% der Theorie),

Schmelzpunkt: 129–130°C

$C_{20}H_{23}NO_5$ (389,47)

Ber.:	C 61,68	H 5,95	N 3,60	S 8,23
-------	---------	--------	--------	--------

Gef.:	61,55	5,87	3,50	8,18
-------	-------	------	------	------

Beispiel 35**3-[4-(2-(1-Naphtalinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester-hydrochlorid und 1-Naphtalinsulfonsäurechlorid in Pyridin und Triäthylamin.

Ausbeute: 66% der Theorie,

Schmelzpunkt: 130–132°C (aus n-Propanol-Wasser)

Beispiel 36**3-[4-(2-(1-Naphtalinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

Hergestellt durch alkalische Hydrolyse von 3-[4-(2-(1-Naphtalinsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester.

Ausbeute: 56% der Theorie,

Schmelzpunkt: 156–158°C (aus n-Propanol-Wasser)

$C_{22}H_{21}NO_5$ (411,48)

Ber.:	C 64,22	H 5,15	N 3,40	S 7,79
-------	---------	--------	--------	--------

Gef.:	64,30	5,12	3,26	8,07
-------	-------	------	------	------

Beispiel 37**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-naphthoyl-(I)]propionsäure**

Hergestellt analog Beispiel 14 aus N-Benzolsulfonyl-N-β-I-naphthyläthyl-amin und Bernsteinsäureanhydrid in Äthylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid.

Ausbeute: 35% der Theorie,

Schmelzpunkt: 53–56°C (aus Methanol/Wasser).

Beispiel 38**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-äthylester**

7,8 g 4-[4-(2-Benzolsulfonylamino-äthyl)-phenyl]-4-hydroxybuten-(3)-säurelacton werden in 20 ml Äthanol in Gegenwart einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure eine Stunde gekocht. Man dampft ein, löst den Rückstand in Chloroform, wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet und dampft ein. Man kristallisiert aus 25 ml Toluol um.

Ausbeute: 7,0 g (80% der Theorie),

Schmelzpunkt: 85–87°C

$C_{20}H_{23}NO_5$ (389,48)

Ber.:	C 61,68	H 5,95	N 3,60	S 8,23
-------	---------	--------	--------	--------

Gef.:	61,94	5,91	3,62	8,08
-------	-------	------	------	------

Beispiel 39**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-methylester**

Hergestellt analog Beispiel 38 aus 4-[4-Benzolsulfonylaminoäthyl]-phenyl]-4-hydroxybuten-(3)-säurelacton und Methanol.

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 92–94°C (aus Methanol)

$C_{19}H_{21}NO_5$ (375,45)

Ber.:	N 3,37	S 8,54
-------	--------	--------

Gef.:	3,77	8,30
-------	------	------

Beispiel 40**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure-β-methoxyäthylester**

Hergestellt analog Beispiel 38 aus 4-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-phenyl]-4-hydroxybuten-(3)-säurelacton und Glykolmonomethyläther.

Ausbeute: 63% der Theorie

Schmelzpunkt: 62–64°C (aus Essigester/Diisopropyläther)

$C_{21}H_{25}NO_6$ (419,50)

Ber.:	C 60,13	H 6,01	N 3,34	S 7,64
-------	---------	--------	--------	--------

Gef.:	60,17	6,12	3,45	7,59
-------	-------	------	------	------

Beispiel 41**6-[4-(2-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydro-pyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 174–176°C (aus n-Propanol)
C₁₈H₁₈ClN₃O₃S (391, 89)

Ber.:	C 55,17	H 4,63	N 10,72	S 8,18	Cl 9,05
Gef.:	55,24	4,85	10,62	8,26	9,10

Beispiel 42**6-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-phenyl]-4,5-dihydropyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-(p-Toluolsulfonyl)-aminoäthyl)-benzoyl]propionsäure und Hydranzin in Eisessig.

Ausbeute: 54% der Theorie,
Schmelzpunkt: 169–171°C (aus n-Propanol)

C₁₉H₂₁N₃O₃S (371,47)

Ber.:	C 61,44	H 5,70	N 11,31	S 8,63
Gef.:	61,42	5,40	11,70	8,49

Beispiel 43**6-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-naphthyl-(1)]-4,5-dihydropyridazin-(2H)-3-on**

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-naphtoyl-(1)-propionsäure und Hydrazinhydrat in Eisessig.

Ausbeute: 43% der Theorie,

Öl, RF-Wert: 0,45 (Kieselgel-Polygram-Platten mit Benzol-Äthanol-konz. Ammoniak = 80:20:1).

Beispiel 44**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

Man löst 3,6 g (0,01 Mol) 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]acrylsäure in 100 ml Äthanol, versetzt mit Raney-Nickel und hydriert bei Raumtemperatur unter 5 bar Wasserstoffdruck. Nach Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff kommt die Reaktion zum Stillstand. Man saugt vom Katalysator ab, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus 20 ml Äthanol um.

Ausbeute: 2,6 g (72% der Theorie),

Schmelzpunkt: 152–154°C.

Beispiel 45**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]propionsäure**

3,6 g (0,01 Mol) 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]-acrylsäure werden in 50 ml Eisessig mit 3 g Zinkstaub versetzt und auf dem Dampfbad unter gelegentlichem Schütteln 5 Stunden lang erhitzt. Man filtriert vom nicht umgesetzten Zink ab, versetzt das Filtrat mit 100 ml Wasser, saugt das Reaktionsprodukt ab und kristallisiert es aus Äthanol um.

Ausbeute: 2 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 150–152°C

Beispiel 46**3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure**

35,2 g (0,1 Mol) 4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-2'-chlorpropiofenon werden mit 18 g (0,11 Mol) Malonsäurediäthylester und 22,4 g (0,2 Mol) Kalium-tert.butanolat in Dimethylsulfoxid zu 2-Carbäthoxy-3-[4-(2-benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure-äthylester, einem Öl, umgesetzt. Dieses Öl wird durch einstündiges Kochen mit überschüssigem Natriumhydroxid in Äthanol verseift. Nach Eindampfen, Lösen in Wasser und Ansäuern wird daraus die 2-Carboxy-3-[4-(2-benzoyl-sulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäure erhalten, welche in Diäthylenglykoldiäthyläther auf 120°C erhitzt wird. Nach beendeter CO₂-Entwicklung wird mit Wasser verdünnt, das Reaktionsprodukt mit Chloroform extrahiert. Das rohe Reaktionsprodukt wird durch Kochen mit methanolischem Chlorwasserstoff in den öligen 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]buttersäuremethylester übergeführt. Dieser Ester wird zur Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan-Essigester = 1:1 chromatographiert und anschließend mit Natriumhydroxid hydrolysiert. Die daraus gewonnene freie Säure wird aus Diisopropyläther umkristallisiert.

Ausbeute: 8 g (20% der Theorie),

Schmelzpunkt: 85–88°C

Beispiel 47**[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]essigsäureäthylester**

Eine Suspension von 24,7 g (0,22 Mol) Kalium-tert.butylat in 50 ml Kohlensäurediäthylester wird unter Rühren und unter einem leichten Vakuum auf 80–90°C erhitzt. Dazu gibt man portionsweise eine Suspension von 29,8 g (0,098 Mol) 4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-acetophenon in 200 ml Kohlensäurediäthylester. Das bei der Reaktion entstehende Äthanol destilliert man laufend ab. Nach 5 Stunden bei 80–90°C destilliert man bei 12 mmHg den gesamten Kohlensäurediäthylester ab, löst den Rückstand in Eiswasser und säuert an. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther extrahiert, gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 14,3 g (39% der Theorie),

Schmelzpunkt: 80–82°C.

Beispiel 48**6-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-phenyl]pyridazin-(2H)-3-on**

Man erhitzt 5,4 g (0,015 Mol) 3-[4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]acrylsäure und 4,1 g 99%iges Hydrazinhydrat eine Stunde lang in 15 ml Eisessig zum Sieden. Man fällt das Reaktionsprodukt mit Wasser aus, extrahiert es mit Chloroform, reinigt es durch Umkristallisieren aus Chloroform/Äthanol und aus n-Butanol.

Ausbeute: 0,6g (11% der Theorie),

Schmelzpunkt: 168–170°C

$C_{18}H_{17}N_3O_3S$ (355,43)

Ber.:	C 60,83	H 4,82	N 11,82	S 9,02
Gef.:	60,87	5,13	11,87	8,76

Beispiel 49

4-Hydroxy-4-[4-(2-benzolsulfonylaminoäthyl)-phenyl]crotonsäure

7,2g (0,02 Mol) 3-[4-(2-benzolsulfonylaminoäthyl)-benzoyl]-acrylsäure werden mit 30 ml l molarer Natronlauge in Lösung gebracht und mit 0,4g (0,01 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach einer Stunde wird angesäuert und das Reaktionsprodukt mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Äthylchlorid/Äthanol = 50:1 gereinigt.

Ausbeute: 3,2g (44% der Theorie),

langsam erstarrendes Öl, Rf-Wert: 0,3 (Kieselgel-Polygram-Platte mit Äthylchlorid/Essigester/Eisessig = 100:30:5).

$C_{18}H_{19}NO_5S$ (361,43)

Ber.:	C 59,82	H 5,30	N 3,88	S 8,87
Gef.:	59,61	5,31	3,70	9,10

Beispiel 50

3-[4-(2-Benzolsulfonylamino-äthyl)-benzoyl]propionsäure

Man suspendiert 71,2g (0,534 Mol) wasserfreies Aluminiumchlorid in 250 ml Äthylchlorid und gibt unter kräftigem Rühren 26,7g (0,267 Mol) Bernsteinsäureanhydrid und anschließend 46,5g (0,178 Mol) Benzolsulfonsäure-(N, β -phenyläthyl)-amid zu. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, zersetzt mit Eis und 75 ml konzentrierter Salzsäure und treibt das Lösungsmittel mit Wasserdampf ab. Das Produkt kristallisiert aus. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen wird es aus 300 ml Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 42,7g (66% der Theorie),

Schmelzpunkt: 152–154°C

$C_{18}H_{19}NO_5S$ (361,43)

Ber.:	C 59,82	H 5,30	N 3,88	S 8,87
Gef.:	59,80	5,29	3,94	9,10

Beispiel 51

3-[4-(2-Benzolsulfonylamino-äthyl)-benzoyl]propionsäure

7,7g (0,03 Mol) 3-[4-(2-Aminoäthyl)-benzoyl]propionsäurehydrochlorid werden in 25 ml Pyridin suspendiert und mit 100 mg 4-Dimethylaminopyridin und anschließend mit 7g (0,04 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 2 Stunden verdünnt man mit Eiswasser, säuert an, saugt das Reaktionsprodukt ab und kristallisiert es aus Äthanol um.

Ausbeute: 5,4g (50% der Theorie),

Schmelzpunkt: 151–153°C