



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes  
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 202 871

Int.Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 D209/34

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2418 323  
(31) P3129444.8

(22) 21.07.82  
(32) 25.07.81

(44) 05.10.83  
(33) DE

(71) siehe (73)  
(72) MUELLER, ERICH, DR. DIPL.-CHEM.; NICKL, JOSEF, DR. DIPL.-CHEM.;  
NARR, BERTHOLD, DR. DIPL.-CHEM.; ROCH, JOSEF, DR. DIPL.-CHEM.; DE;  
HAARMANN, WALTER, DR.; WEISENBERGER, JOHANNES M., DR. DIPL.-CHEM.; DE;  
(73) DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS, DE  
(74) IPB (INTERNATIONALE PATENTBUERO BERLIN) 60990/12/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SULFIMINEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Sulfiminen mit antithrombotischen Wirkungen für die Anwendung als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung thrombo-embolischer Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Sulfiminen mit stärkerer antithrombotischer Wirkung. Erfindungsgemäß werden neue Sulfimine der allgemeinen Formel I hergestellt, in der n die Zahl 0 oder 1, A eine gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Methylen-, Vinyl- oder Äthylengruppe, B eine Alkylengruppe, R<sub>1</sub> eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine Cycloalkyl- oder Pyridylgruppe und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest bedeuten. Formel I

241832 3

Berlin, den 7.3.1983

AP C 07 D/241 832

-1-

60 990/12/37

## Verfahren zur Herstellung von Sulfininen

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfininen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von thrombo-embolischen Erkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der EP-A1-O.003.771 werden bereits Carbostyryl- und Oxindolderivate beschrieben, welche antithrombotische Wirkungen aufweisen.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen wirkungsstärkeren Verbindungen, welche insbesondere eine stärkere Wirkung im Blutungszeitverlängerungstest aufweisen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

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

-2 MRZ 1983\*074551

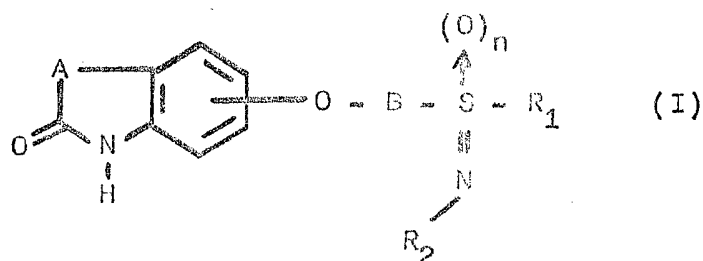
241832 3 - 2 -

7.3.1933

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Erfindungsgemäß werden neue Sulfinimine der allgemeinen Formel



hergestellt, deren Salze mit starken Säuren, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere antithrombotische Wirkungen.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

n die Zahl 0 oder 1,

A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen-, Vinyl- oder Äthylengruppe,

B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe, wobei der Phenylkern jeweils durch

241832 3

- 3 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituiert sein kann, eine Alkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder Halogenatome di- oder trisubstituierte Phenyl- oder disubstituierte Hydroxy- oder Aminophenylgruppe, wobei die Substituenten des Phenylkerns gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Naphthylgruppe oder eine Pyridylgruppe und

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest einer organischen Carbonsäure, einer organischen oder anorganischen Sulfonsäure oder eines Kohlensäurederivates.

Unter dem bei der Definition des Restes  $R_2$  erwähnten Ausdruck "einen Acylrest" ist somit insbesondere der Acylrest einer aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Alkansäure, welche gegebenenfalls substituiert sein kann, einer gegebenenfalls substituierten aromatischen Carbonsäure, wobei eine  $-CH=CH-$ Gruppe, eine oder zwei  $-OH$ -Gruppen jeweils durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann, eines Kohlensäureesters, einer gegebenenfalls substituierten Carbaminsäure, einer aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure oder die Hydroxysulfonylgruppe zu verstehen.

241832 3 - 4 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Unter den bei der Definition des Restes  $R_1$  erwähnten Halogenatomen ist insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom zu verstehen.

Für die bei der Definition der Reste A, B,  $R_1$  und  $R_2$  eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für A die Bedeutung der Methylen-, Methylmethylen-, Dimethylmethylen-, Diäthylmethylen-, Dipropylmethylen-, Vinyl-, Methyl-vinyl- oder Äthylengruppe,

Für B die der Äthylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentylon-, n-Hexylen-, 1-Methyl-äthylen-, 2-Methyl-äthylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 3-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butylen-, 2-Methyl-n-butylen-, 3-Methyl-n-butylen-, 4-Methyl-n-butylen-, 1-Methyl-n-pentylen-, 2-Methyl-n-pentylen-, 3-Methyl-n-pentylen-, 4-Methyl-n-pentylen-, 5-Methyl-n-pentylen-, 1,1-Dimethyl-äthylen-, 1,2-Dimethyl-äthylen-, 2,2-Dimethyl-äthylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen-, 2,2-Dimethyl-n-propylen-, 3,3-Dimethyl-n-propylen-, 1,2-Dimethyl-n-propylen-, 1,3-Dimethyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-butylen-, 2,2-Dimethyl-n-butylen-, 3,3-Dimethyl-n-butylen-, 4,4-Dimethyl-n-butylen-, 1,2-Dimethyl-n-butylen-, 1,3-Dimethyl-n-butylen-, 1,4-Dimethyl-n-butylen-, 2,3-Dimethyl-n-butylen-, 1-Äthyl-äthylen-, 2-Äthyl-äthylen-, 1-Äthyl-n-propylen-, 2-Äthyl-n-propylen-, 3-Äthyl-n-propylen-, 1-Äthyl-n-butylen-, 2-Äthyl-n-butylen-, 3-Äthyl-n-butylen-, 4-Äthyl-n-butylen-,

241832 3

- 5 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

GO 990/12/37

1-Methyl-2-äthyl-äthylen-, 1-Methyl-2-äthyl-n-propylen-, 1-Methyl-3-äthyl-n-propylen-, 1-Methyl-2-propyl-äthylen-, 1-Propyl-äthylen-, 1-Butyl-äthylen- oder 1-Propyl-n-propylengruppe,

für  $R_1$  die der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, Pentyl-, Neopentyl-, tert. Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Benzyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenyläthyl-, 1-Phenylpropyl-, 3-Phenylpropyl-, Fluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Brombenzyl-, Methylbenzyl-, Isopropylbenzyl-, Methoxybenzyl-, Äthoxybenzyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Chlorphenyl-, Bromphenyl-, Methylphenyl-, Dimethylphenyl-, Isopropylphenyl-, tert. Butylphenyl-, Methoxyphenyl-, Äthoxyphenyl-, Propoxyphenyl-, Cyclohexylphenyl-, Biphenyl-, Fluorphenyl-phenyl-, Chlorphenyl-phenyl-, Difluorphenyl-, Dichlorphenyl-, Dibromphenyl-, Dimethoxyphenyl-, Methoxychlorphenyl-, Methoxy-bromphenyl-, Methyl-tert. butyl-phenyl-, Methyl-chlorphenyl-, Methyl-bromphenyl-, tert.-Butyl-bromphenyl-, Dichloraminophenyl-, Dibromaminophenyl-, Dimethylaminophenyl-, Dichlor-hydroxyphenyl-, Dibrom-hydroxyphenyl-, Dimethyl-hydroxyphenyl-, Di-tert.-butyl-hydroxyphenyl-, Trimethoxyphenyl-, Naphthyl-, Methoxynaphthyl- oder Pyridylgruppe und

für  $R_2$  die des Wasserstoffatoms, der Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Pivaloyl-, Pentanoyl-, Hexanoyl-,

241832 3 - 6 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Heptanoyl-, Octanoyl-, Nonanoyl-, Methoxyacetyl-, Methoxypropionyl-, Pinanoyl-, Benzoyl-, Fluorbenzoyl-, Chlorbenzoyl-, Brombenzoyl-, Cyanobenzoyl-, Methylbenzoyl-, Äthylbenzoyl-, Isopropylbenzoyl-, tert.-Butylbenzoyl-, Difluorbenzoyl-, Dichlorbenzoyl-, Dimethylbenzoyl-, Trimethylbenzoyl-, Naphthoyl-, Pyridinoyl-, Thenoyl-, Acetoxybenzoyl-, Hydroxysulfonyl-, Methylsulfonyl-, Äthylsulfonyl-, Camphersulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Methylphenylsulfonyl-, Fluorphenylsulfonyl-, Chlorphenylsulfonyl-, Bromphenylsulfonyl-, Pentamethylphenylsulfonyl-, Naphthylsulfonyl-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder Chlorphenylaminocarbonylgruppe in Betracht.

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

- n die Zahl 0 oder 1,
- A eine Dimethylmethylen-, Vinyl- oder Äthylengruppe,
- B eine geradkettige Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen,
- R<sub>1</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl-, Phenyläthyl-, Cyclohexyl-, Naphthyl-, Methoxy-naphthyl- oder Pyridylgruppe, eine gegebenen-

241832 3 - 7 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

falls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Methoxy-, Cyclohexyl-, Phenyl- oder Fluorphenylgruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom substituierte Phenylgruppe, eine durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methoxygruppen, Chlor- und/oder Bromatome disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten des Phenylkerns gleich oder verschieden sein können, oder eine durch zwei Chlor- oder Bromatome, zwei Methoxygruppen oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminophenyl-, Hydroxyphenyl- oder Methoxyphenylgruppe und

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Cyangruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Chlorphenylgruppe, durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Aminocarbonylgruppe, eine Naphthoyl-, Pinanoyl-, Camphersulfonyl-, Pentamethylphenylsulfonyl-, Pyridinoyl- oder Thenoylgruppe bedeuten, und deren Salze mit starken Säuren.

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

n die Zahl 1,

A eine Dimethylmethylen-, Vinyl- oder Äthylengruppe,



241832 3 - 8 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

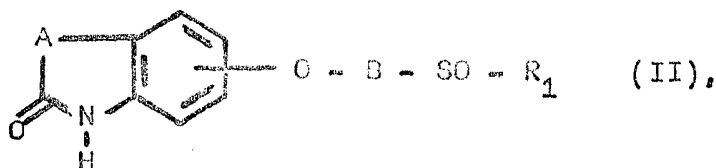
60 990/12/37

- B eine n-Butylengruppe,
- $R_1$  eine Methyl- oder Methoxynaphthylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe, ein Fluor- oder Chlöratom substituierte Phenylgruppe, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe, eine Methylbromphenyl-, 4-Amino-3,5-dibrom-phenyl- oder Di-tert. butyl-hydroxy-phenylgruppe und
- $R_2$  ein Wasserstoffatom, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Benzoyl- oder Phenylsulfonylgruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Salze mit starken Säuren.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

- a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 und  $R_2$  ein Wasserstoffatom darstellen:

Umsetzung eines Sulfoxids der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $R_1$  wie eingangs definiert sind, mit gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeter Stickstoffwasserstoffsäure.

241832 3 - 9 -

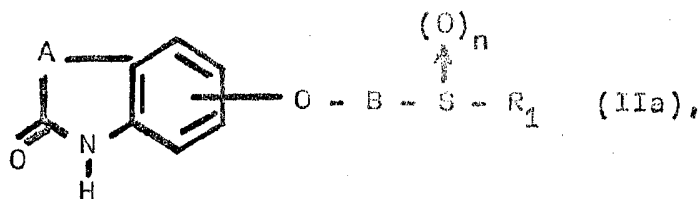
7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 35 °C, durchgeführt. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung mit einem Alkaliazid, z. B. Natriumazid, und Polyphosphorsäure als Lösungsmittel durchgeführt.

- b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  ein Wasserstoffatom darstellt:  
Umsetzung eines Sulfoxide der allgemeinen Formel



in der  
A, B, n und  $R_1$  wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und  
 $R_3$  eine in o-Stellung disubstituierte Arylgruppe wie eine 2,4,6-Trimethylphenyl- oder 2,4,6-Triisopropylphenylgruppe oder auch eine Hydroxygruppe darstellt, wenn X die Sulfonylgruppe bedeutet.

241832 3 - 10 -

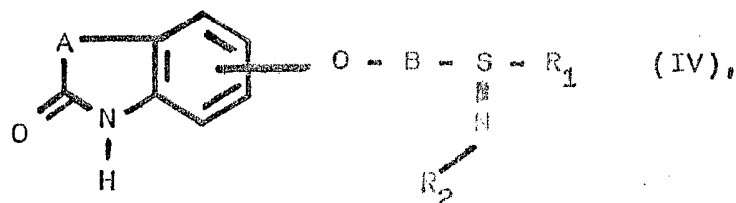
7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 5 und 40 °C, durchgeführt. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel III ohne ihre vorherige Isolierung eingesetzt wird bzw. im Reaktionsgemisch hergestellt wird.

- c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 darstellt:  
Oxydation einer Mercaptoverbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie eingangs definiert sind.

Die Oxydation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Methanol, Athanol, Aceton, Ameisensäure, Eisessig, Trifluoressigsäure oder verdünnter Schwefelsäure, je nach dem verwendeten Oxydationsmittel bei Temperaturen zwischen -80 und 100 °C durchgeführt. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung mit einem Äquivalent des verwendeten

241832 3 - 11 -

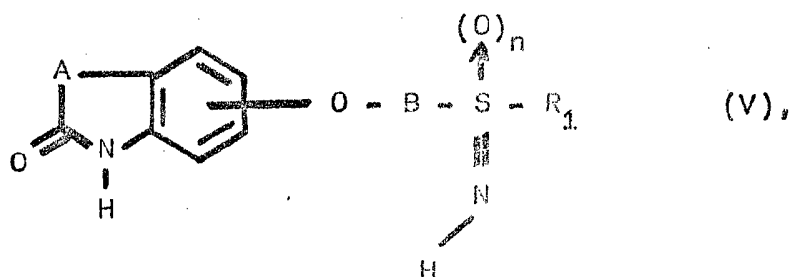
7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Oxydationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig oder Ameisensäure bei 0 bis 20 °C oder in Aceton bei 0 bis 60 °C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C oder mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Athanol bei 15 bis 25 °C.

- d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  kein Wasserstoffatom darstellt:  
Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$n$ ,  $A$ ,  $B$  und  $R_1$  wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid mit einem entsprechenden Acylierungsmittel, z. B. mit einer Säure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden wie Essigsäureanhydrid, mit deren Estern wie p-Toluolsulfonsäureäthylester oder Kohlensäurediäthylester, mit deren Halogeniden

241832 3 - 12 -

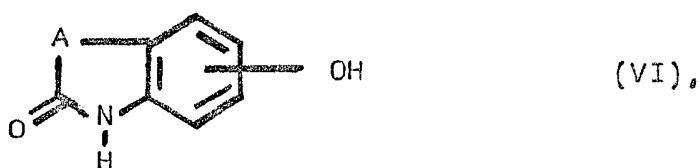
7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

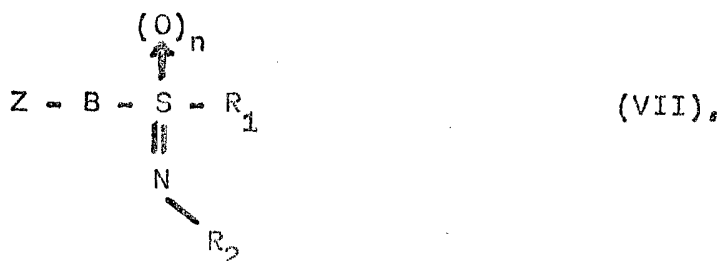
wie Acetylchlorid, Chlorameisensäureäthylester oder p-Toluolsulfonsäurechlorid oder mit einem entsprechenden Isocyanat, wobei diese gegebenenfalls auch als Lösungsmittel dienen können, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

e) Umsetzung einer Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der

A wie eingangs definiert ist, oder deren Salze mit anorganischen oder tertiären organischen Basen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



241832 3 - 13 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

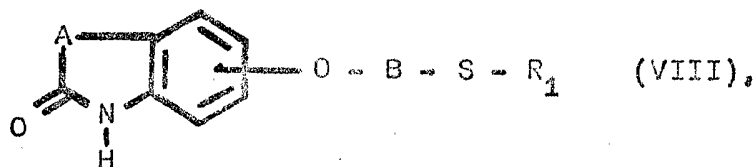
in der

$n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $B$  wie eingangs definiert sind und  $Z$  eine nucleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom oder einen Sulfonsäureesterrest, z. B. ein Chlor-, Brom-, Jodat, eine *p*-Toluolsulfonyloxy- oder Methansulfonyloxygruppe, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform oder Toluol, vorzugsweise jedoch in einem wasserfreien aprotischen Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat oder Natriumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 °C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $n$  die Zahl 0 darstellt:

Umsetzung eines Thioäthers der allgemeinen Formel



in der

$A$ ,  $B$  und  $R_1$  wie eingangs definiert sind, mit einem Amid der allgemeinen Formel

241832 3

- 14 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37



in der

Hal ein Chlor- oder Bromatom und

$R_2'$  mit Ausnahme von Wasserstoff die für  $R_2$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, oder mit dessen Alkalisalz und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse.

Die Umsetzung wird vorzugsweise mit einem Alkalisalz einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, z. B. dem Natriumsalz, gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie einer Alkalibase in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Methanol/Wasser oder Athanol zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 5 und 50 °C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Hydrolyse wird in Gegenwart einer Säure oder Base, vorzugsweise jedoch in Gegenwart einer Base wie Natronlauge, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol oder Tetrahydrofuran/Wasser bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit starken Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder Mesitylensäure in Betracht.

241832 3

- 15 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind teilweise literaturbekannt, bzw. man erhält diese nach üblichen Verfahren.

So sind beispielsweise die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II oder IIa Gegenstand der EP-A1-0.003.771 und der Deutschen Patentanmeldung P 30 42 632.5 vom 12. November 1980 bzw. können gemäß den in der EP-A1-0.003.771 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel III erhält man vorzugsweise durch Umsetzung eines entsprechenden O-Carbonyl- oder O-Sulfonyl-acethydroxam-säureesters mit Schwefelsäure und anschließende Extraktion nach Zugabe einer Base.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Mercaptoverbindungen der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Thioäthers mit einem Chloramin oder mit O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise durch Oxidation einer entsprechenden Mercaptoverbindung, welche man durch Umsetzung eines entsprechenden Thioäthers mit einem Chloramin und anschließende Hydrolyse erhält, oder durch Umsetzung einer entsprechenden Mercapto- oder Sulfinylverbindung mit O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin.



241832 3 - 16 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel VII erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Sulfinylverbindung, welche man durch Oxydation eines entsprechenden Thioäthers erhält, durch Umsetzung mit einem entsprechenden O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin und gegebenenfalls anschließende Acylierung.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel VIII erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Hydroxy- bzw. Mercaptoverbindung mit einem entsprechenden Halogenid in Gegenwart einer Base.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel IX erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Hypohalogenid.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere antithrombotische Wirkungen. Diese steigern die Synthese des aggregationshemmenden Prostaglandins  $I_2$  (Prostacyclin). Außerdem stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 0 darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, in der n die Zahl 1 darstellt.

Ferner weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine

241832 3 - 17 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Hemmwirkung auf die Tumormetastasierung auf, diese beruht auf folgenden Eigenschaften der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen:

1. Sie sind Hemmer der Plättchen-Phosphodiesterase, die als Hemmer der Tumormetastasierung bekannt sind (H. Gastpar, Thrombosis Research 5, 277-289 (1974) und K. V. Honn, Science 212, 1270-1272 (1981)).
2. Die Verbindungen verursachen eine starke Verlängerung der Blutungszeit, d. h., sie hemmen die primäre Hämostase, die erste Anheftung von Thrombozyten am verletzten Gefäß unter Ausbildung eines reinen Plättchenthrombus schon bei einer sehr niedrigen Dosierung. Das ist bei den Verbindungen der Formel I durch eine Einschränkung der Plättchenfunktion allein nicht mehr erklärbar, sondern durch eine erhöhte Prostacyclinfreisetzung der Endothelzellen des Gefäßes. Eine Bestätigung ist das Unterbleiben der Blutungszeitverlängerung, wenn man die Prostacyclinsynthese der Endothelzelle durch vorher verabfolgte Cyclooxygenasehemmer unterbricht. Die Verbindungen stellen somit eine bisher noch unbekannte optimale Kombination zweier Wirkprinzipien dar, nämlich erhöhte cAMP-Spiegel durch Stimulation der Bildung (Prostacyclin) und gleichzeitig Hemmung des Abbaus (PDE-Hemmung). Die so erfaßbare Steigerung der Prostacyclin-Aktivität bzw. der Prostacyclinsynthese der Gefäßwand ist nach Honn (K. V. Honn, Science 212, 1270-1272 (1981)) ebenfalls Ursache für die Hemmung der Tumormetastasierung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

241832 3 - 18 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

- A = 6-(4-Methylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl-mesitylensulfonat,
- B = 6-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl,
- C = 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
- D = 6-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
- E = 6-[4-(N-Acetyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
- F = 6-[4-(N-p-Toluolsulfonyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
- G = 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl,
- H = 6-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl,
- I = 6-[4-(3-Methyl-4-bromphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl,
- K = 6-[4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
- L = 6-[4-(4-Cyclohexylphenyl-sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,
- M = 6-[4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

241832 3 18 1883 11 44 001

241832 3 - 19 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

N = 6-(4-Cyclohexyl-sulfoximino-butoxy)-carbostyryl,

O = 6-[4-(N-Butyryl-3,4-dichlorphenyl-sulfoximino)-butoxy]-  
3,4-dihydrocarbostyryl,

P = 5-[4-(N-Acetyl-4-chlorphenyl-sulfoximino)-butoxy]-3,3-  
dimethyl-indolin-2-on,

Q = 6-[4-(N-4-tert-Benzoyl-3,4-dimethoxyphenyl-sulfoximino)-  
butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl,  
und

R = 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfoximino)-butoxy]-3,4-  
dihydrocarbostyryl

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

1. PDE-Hemmung:

Prinzip:

cAMP wird von Phosphodiesterase (PDE) aus verschiedenen Quellen, so auch aus Blutplättchen, zu AMP hydrolysiert. Diese Hydrolyse wird konzentrationsabhängig von PDE-Hemmern inhibiert.

Methode:

Als Phosphodiesterase wird der 10.000 x g-Überstand von Humanplättchen verwendet, welche mit Wasser eingefroren und wieder aufgetaut wurden.

0,3 ml einer Mischung, die 0,1 Mol/l Trishydroxy-amino-

241832 3 - 20 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

methan (pH 7,4), 3 mMol/l Magnesiumchlorid, 1 mMol/l AMP, 1  $\mu$ Mol/l  $^3\text{H}$ -cAMP (spez. Aktivität ca. 10 MBq/ $\mu$ Mol), PDE sowie die zu untersuchende Substanz bzw. Wasser bei der Kontrolle enthält, werden 15 Minuten bei 37 °C inkubiert.

Die Inkubation wird durch Zugabe von 0,5 ml Zinksulfat (0,266 Mol/l) und 0,5 ml Bariumhydroxid (0,226 Mol/l) gestoppt, der Niederschlag abzentrifugiert und die im Überstand verbleibende Aktivität des nicht umgesetzten  $^3\text{H}$ -cAMP bestimmt. Aus dem Vergleich der Substanz-Ansätze gegenüber Kontroll-Ansätzen wurde die Konzentration für eine 50%ige Hemmwirkung ( $\text{IC}_{50}$ ) der jeweiligen Substanz berechnet:

Substanz	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu$ Mol/l)
A	45
B	2,0
C	1,2
D	0,84
E	0,84
F	0,90
G	0,40
H	0,17
I	0,039
K	0,24
L	0,052
M	0,21
N	0,68
O	0,53
P	1,8
Q	3,1
R	1,6

241832 3 - 21 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Die Hemmwirkung auf die Tumormetastasierung läßt sich auch nach Gastpar et. al. (siehe Thrombosis Research 5, 277-289 (1974)) als eine die Tumorzellenembolie verhindernde Wirkung belegen. Hierbei wird die zu untersuchende Substanz vor der Tumorzellentransplantation appliziert und die Überlebensrate der Versuchstiere, beispielsweise von Ratten, gegen Kontrollen bestimmt.

## 2. Bestimmung der Verlängerung der Blutungszeit:

### Vorbemerkung:

Der menschliche Organismus sowie der Warmblüter 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, aber auch von der Prostacyclin-Aktivität der Gefäßwand geregelt wird, und das Gerinnungssystem ergänzen sich in dem gemeinsamen Ziel, den Körper vor Blutverlusten wirkungsvoll zu schützen.

24 1832 3

- 22 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Bei manchen Krankheiten kann es auch bei einem intakten Gefäßsystem zum Ablaufen 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 (Plasma-recalcif.-zeit, Quick-Bestimmung, Thrombinzeit etc.).

Da im Falle einer Verletzung die erste rasche Blutstillung durch Haftung und Aggregation der Thrombozyten an der Gefäßwand geschieht, läßt sich beim Setzen einer standardisierten Verletzung die Funktion der Thrombozyten bzw. die Prostacyclinaktivität der Gefäßwand 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 und/oder auf eine erhöhte Prostacyclin-Aktivität der Gefäßwand 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, auf die Thrombozyten oder die Gefäßwand wirksamen Therapie die Blutungszeit unter Substanzeinfluß verlängert werden. Wir erwarten also bei einer anti-thrombotisch wirksamen Substanz eine Verlängerung der

-9.MRZ.1983\*074551

241832 3 - 23 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Blutungszeit und - da das plasmatische Gerinnungssystem ja nicht berührt wird - eine normale Blutgerinnungszeit.

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 2,5 mg/kg p.o. appliziert. Nach einer Stunde wurde von der Schwanzspitze jedes Tieres ca. 0,5 mm abgeschnitten und das austretende Blut in Abständen von 30 Sekunden vorsichtig mit einem Filterpapier abgetupft. Die Zahl der so erhaltenen Blutropfen ergab ein Maß für die Blutungszeit (5 Tiere pro Versuch). Die folgenden Zahlenangaben bedeuten Prozent-Verlängerung gegenüber Kontrollen:



241832 3

- 24 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Substanz	Verlängerung der Blutungszeit in % nach 1 Stunde
A	73
B	> 161
C	125
D	53
E	> 194
F	> 212
G	85
H	78
I	> 275
K	> 180
L	> 191
M	> 191
N	> 184
O	> 233
P	> 169
Q	> 158
R	> 218

## 2. 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):

- RMH 1948 \* 074651

- 25 -

Substanz	Orientierende akute Toxizität
A	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
B	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
C	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
D	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
E	> 1000 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
F	> 250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
G	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
H	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)
I	>250 mg (0 von 10 Tieren gestorben)

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer oben erwähnten pharmakologischen Eigenschaften zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sog. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise 2- bis 4mal täglich 0,1 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit starken Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln,

24 1832 3

- 26 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 852

60 990/12/37

z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Athanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, nichtionische Tenside wie z. B. Polyoxyäthylen-Fettsäureester, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

#### Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern;

#### Beispiel 1

##### 6-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyril

3,4 g (0,01 Mol) 6-(4-Phenylsulfinyl-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyril werden bei 45 °C in 50 ml Polyphosphorsäure eingerührt. Nachdem praktisch alles gelöst ist, gibt man innerhalb 30 Minuten 0,98 g (0,015 Mol) Natriumazid in kleinen Portionen hinzu. Es ist eine schwache Entwicklung von Stickstoffgas zu bemerken. Man rührt die beigefarbene, cremig-schaumige Masse 3 Stunden bei 45 bis 50 °C und versetzt dann mit 150 g Eis. Die entstehende trübe Lösung stellt man mit konzentriertem Ammoniak auf pH 8 und extrahiert das ausfallende harzige Produkt mit Chloroform. Der ölige Eindampfrückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

- 9 MRZ 1983 \* 074551

241832 3 - 27 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Man erhält weiße Kristalle.

Schmelzpunkt: 127 bis 129 °C,

Ausbeute: 1,6 g (44,6 % der Theorie).

#### Beispiel 2

#### 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

24,0 (0,84 Mol) O-Mesitylensulfonyl-acethydroxamsäure-äthylester werden in 35 ml Dioxan gelöst und mit 17 ml 90%iger Schwefelsäure bei 20 bis 23 °C innerhalb 20 Minuten tropfenweise unter gutem Rühren versetzt. Man rührt noch 10 Minuten bei der gleichen Temperatur nach, gießt dann in 300 ml Eiswasser ein und extrahiert das gebildete O-Mesitylensulfonylhydroxylamin mit 100 ml Methylenchlorid, wäscht noch zweimal mit Eiswasser und trocknet über Magnesiumsulfat. In die erhaltene Lösung trägt man 12,4 g (0,03 Mol) 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl ein und rührt 18 Stunden bei Zimmertemperatur. Der kaum noch rührbare Kristallbrei wird mit 120 ml Essigester verdünnt und anschließend das kristalline 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-mesitylensulfonat abgesaugt. Zur Gewinnung der freien Base suspendiert man in 60 ml Methanol und verrührt mit 17 ml 2 n Natronlauge, wobei alles in Lösung geht. Nach kurzer Zeit fällt ein weißer Niederschlag des 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl aus.

Schmelzpunkt: 160 bis 161 °C,

Ausbeute: 10,4 g (81,1 % der Theorie).

241832 3 - 28 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 3

6-[4-(4-tert. Butylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydro-  
carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-tert. Butylphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 201 bis 203 °C,

Ausbeute: 44 % der Theorie.

Beispiel 4

6-[4-(3,5-Di-tert. butyl-4-hydroxy-phenylsulfoximino)-  
butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,5-Di-tert. butyl-4-hydroxyphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 110 bis 112 °C,

Ausbeute: 52 % der Theorie.

Beispiel 5

6-[4-(4-Cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydro-  
carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Cyclohexylphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 174 bis 176 °C,

Ausbeute: 65 % der Theorie.

- 9. MAR 1983 \* 074551

241832 3 - 29 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 032

60 980/12/37

Beispiel 6

6-[4-(4-Biphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Biphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 184 bis 186 °C,

Ausbeute: 64 % der Theorie.

Beispiel 7

6-[4-(Naphthyl-(2)-sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(Naphthyl-2-sulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 151 bis 152 °C,

Ausbeute: 71 % der Theorie.

Beispiel 8

6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl und Natriumazid in Polyphosphorsäure.

Schmelzpunkt: 170 bis 173 °C,

Ausbeute: 78 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 30 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 9

6-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Chlorphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 150 bis 151 °C,

Ausbeute: 60 % der Theorie.

Beispiel 10

6-[4-(3-Methyl-4-brom-phenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3-Methyl-4-brom-phenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 150 bis 152 °C,

Ausbeute: 60 % der Theorie.

Beispiel 11

6-[4-(3,5-Dibrom-4-aminophenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,4-Dibrom-4-aminophenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 110 bis 113 °C,

Ausbeute: 55 % der Theorie.

- 9. MRZ 1983 \* 074551

241832 3 - 31 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 12

6-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-(4-Phenylsulfinyl-butoxy)-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 161 bis 162 °C,

Ausbeute: 60 % der Theorie.

Beispiel 13

6-[4-(4-tert. Butylphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-[4-(4-tert. Butylphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und Natriumazid in Polyphosphorsäure.

Schmelzpunkt: 208 bis 210 °C,

Ausbeute: 45 % der Theorie.

Beispiel 14

6-[4-(3,5-Di-tert. butyl-4-hydroxy-phenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,4-Di-tert. butyl-4-hydroxy-phenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 205 bis 207 °C,

Ausbeute: 59 % der Theorie.

Beispiel 15

6-[4-(4-Cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-[4-(4-Cyclohexylphenyl-



241832 3 - 32 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

sulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und Natriumazid in Polyphosphorsäure.

Schmelzpunkt: 195 bis 197 °C,

Ausbeute: 52 % der Theorie.

#### Beispiel 16

##### 6-[4-(4-Biphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Biphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 236 bis 238 °C,

Ausbeute: 76 % der Theorie.

#### Beispiel 17

##### 6-(4-Cyclohexylsulfoximino-butoxy)-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-(4-Cyclohexylsulfinyl)-butoxy-carbostyryl und Natriumazid in Polyphosphorsäure.

Schmelzpunkt: 145 bis 147 °C,

Ausbeute: 47 % der Theorie.

#### Beispiel 18

##### 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 177 bis 179 °C,

Ausbeute: 70 % der Theorie.

241832 3 - 33 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 19

6-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyril

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Chlorphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyril und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 201 bis 203 °C,

Ausbeute: 79 % der Theorie.

Beispiel 20

6-[4-(4-Bromphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyril

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-Bromphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyril und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 211 bis 213 °C,

Ausbeute: 63 % der Theorie.

Beispiel 21

6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyril

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyril und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 214 bis 216 °C,

Ausbeute: 73 % der Theorie.

Beispiel 22

6-[4-(3-Methyl-4-bromphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyril

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-[4-(3-Methyl-4-brom-

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3

- 34 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 900/12/37

phenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und Natriumazid in Polyphosphorsäure.

Schmelzpunkt: 193 bis 194 °C,

Ausbeute: 54 % der Theorie.

#### Beispiel 23

#### 6-[4-(2'-Fluor-4-biphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(2'-Fluor-4-biphenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 191 bis 193 °C,

Ausbeute: 74 % der Theorie.

#### Beispiel 24

#### 6-[4-(3,5-Dibrom-4-aminophenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,5-Dibrom-4-aminophenylsulfinyl)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 130 bis 135 °C,

Ausbeute: 51 % der Theorie.

#### Beispiel 25

#### 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-methylphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-methylphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylen-

- 9. MRZ 1983 \* 074551

241832 3

- 35 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 146 bis 147 °C,

Ausbeute: 84 % der Theorie.

#### Beispiel 26

3,3-Dimethyl-5-[4-(4-tert.butylphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-tert.-butylphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 195 bis 197 °C,

Ausbeute: 85 % der Theorie.

#### Beispiel 27

3,3-Dimethyl-5-[4-(2-methyl-4-tert.-butylphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(2-methyl-4-tert.butylphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 149 bis 150 °C,

Ausbeute: 26 % der Theorie.

#### Beispiel 28

3,3-Dimethyl-5-[4-(3,5-di-tert.butyl-4-hydroxyphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

- 9 MRZ 1983 \* 074551

241832 3 - 36 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Glasige Substanz,  $R_f$ -Wert: 0,25 (Kieselgelplatte, Laufmittel: Essigester/Methylenchlorid 1 : 1),  
Ausbeute: 42 % der Theorie.

Beispiel 29

3,3-Dimethyl-5-(4-cyclohexylphenylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-cyclohexylphenylsulfinyl-butoxy)-indolinon-2 und Natriumazid in Polyphosphorsäure.

Schmelzpunkt: 162 bis 163 °C,

Ausbeute: 39 % der Theorie.

Beispiel 30

3,3-Dimethyl-5-[4-(2-naphthylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(2-naphthylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 120 bis 121 °C,

Ausbeute: 64 % der Theorie.

Beispiel 31

3,3-Dimethyl-5-(4-cyclohexylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-cyclohexylsulfinyl-butoxy)-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 108 bis 109 °C,

Ausbeute: 77 % der Theorie.

241832 3 - 37 -

7.3.1983  
AP C 07 D/241 832  
60 990/12/37

Beispiel 32

3,3-Dimethyl-5-(4-benzylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-benzylsulfinyl-butoxy)-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 98 bis 99 °C,

Ausbeute: 82 % der Theorie.

Beispiel 33

3,3-Dimethyl-5-[4-(4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-fluorphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 101 bis 102 °C,

Ausbeute: 90 % der Theorie.

Beispiel 34

3,3-Dimethyl-5-[4-(4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-chlorphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 136 bis 137 °C,

Ausbeute: 76 % der Theorie.

241832 3 - 38 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

50 990/12/37

Beispiel 35

3,3-Dimethyl-5-[4-(4-bromphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-bromphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 160 bis 161 °C,

Ausbeute: 88 % der Theorie.

Beispiel 36

3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 147 bis 148 °C,

Ausbeute: 68 % der Theorie.

Beispiel 37

3,3-Dimethyl-5-[4-(2,5-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(2,5-dichlorphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Kieselgelplatte, Laufmittel: Essigester/Methylenchlorid 1 : 1),

Ausbeute: 18 % der Theorie.

241832 3 - 39 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 38

3,3-Dimethyl-5-[4-(3-methyl-4-brom-phenylsulfoximino)-  
butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3-methyl-4-brom-phenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 131 bis 132 °C,

Ausbeute: 84 % der Theorie.

Beispiel 39

3,3-Dimethyl-5-[4-(2'-fluor-4-biphenylsulfoximino)-butoxy]-  
indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(2'-fluor-4-biphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 177 bis 178 °C,

Ausbeute: 90 % der Theorie.

Beispiel 40

3,3-Dimethyl-5-[4-(3,5-dibrom-4-aminophenylsulfoximino)-  
butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,5-dibrom-4-aminophenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 202 bis 204 °C,

Ausbeute 76 % der Theorie.



241832 3 - 40 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 41

3,3-Dimethyl-5-[4-(4-methoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(4-methoxyphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 140 bis 141 °C,

Ausbeute: 71 % der Theorie.

Beispiel 42

3,3-Dimethyl-5-[4-(2-methoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(2-methoxyphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Farblose harzige Substanz.  $R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel, Laufmittel: Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 52 % der Theorie.

Beispiel 43

3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dimethoxy-phenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 108 bis 109 °C,

Ausbeute: 79 % der Theorie.

- 9 MRZ 1983 \* 074551

241832 3

- 41 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 44

3,3-Dimethyl-5-[4-(6-methoxy-naphth-2-yl-sulfoximino)-  
butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(6-methoxy-naphth-2-yl-sulfinyl)-butoxy]-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin.

Schmelzpunkt: 174 bis 175 °C,

Ausbeute: 88 % der Theorie.

Beispiel 45

6-(4-Methylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl-  
mesitylensulfonat

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-(4-Methylsulfinyl-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin.

Schmelzpunkt: 130 bis 133 °C,

Ausbeute: 87 % der Theorie.

Beispiel 46

3,3-Dimethyl-5-(4-phenylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-phenyl-sulfinyl-butoxy)-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin.

Schmelzpunkt: 111 bis 112 °C,

Ausbeute: 86 % der Theorie.

241832 3 - 42 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 47

6-[4-(N-Acetyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

In einem Gemisch von 70 ml Eisessig und 70 ml Essigsäureanhydrid werden 1,40 g 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl suspendiert und 2 1/2 Stunden gerührt. Man versetzt die entstandene Lösung unter weiterem guten Rühren mit 300 ml Eiswasser. Nach 10 Minuten beginnen sich weiße Kristalle abzuscheiden. Nach einer Stunde saugt man ab, wäscht mit Wasser nach und kristallisiert aus 140 ml Äthanol unter Zusatz von wenig Aktivkohle um. Man erhält eine weiße, kristalline Substanz, welche man im Umlufttrockenschrank bei 80 °C trocknet.

Schmelzpunkt: 150 bis 152 °C,

Ausbeute: 12,9 g (84 % der Theorie).

Beispiel 48

6-[4-(N-Carbamoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

In 70 ml Eisessig löst man 1,49 g (0,0035 Mol) 6-[4-(3,4-Dichlor-phenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und versetzt mit 2,8 g (0,035 Mol) Kaliumcyanat und rührt 3 Stunden bei Zimmertemperatur. Danach versetzt man unter Rühren mit 40 ml Wasser, wobei das zunächst ausfallende Öl durchkristallisiert. Man saugt ab, kristallisiert aus 65 ml Äthanol um und trocknet die weiße, kristalline Substanz im Umlufttrockenschrank bei 50 °C.

Schmelzpunkt: 148 bis 150 °C,

Ausbeute: 1,2 g (73 % der Theorie).

- 9 MAR 1983 \* 074551

241832 3

- 43 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 496-[4-(N-Butyryl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

3,0 g (0,007 Mol) 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 15 ml Pyridin suspendiert und mit 0,9 g (1,2 x 0,007 Mol) n-Buttersäurechlorid versetzt. Unter Erwärmung auf 40 °C entsteht eine hellgelbe Lösung. Man dampft nach weiteren 90 Minuten Stehen im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und schüttelt zweimal mit 0,5 n Salzsäure und einmal mit Wasser aus. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat destilliert man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und kristallisiert den Rückstand aus 15 ml Äthanol um. Man erhält farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 133 bis 135 °C,

Ausbeute: 2,4 g (69 % der Theorie).

Beispiel 506-[4-(N-Pivaloyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Pivalinsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 158 bis 160 °C,

Ausbeute: 81 % der Theorie.

241832 3

- 44 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 51

6-[4-(N-(2-Methoxyacetyl)-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 2-Methoxyacetylchlorid.

Schmelzpunkt 103 bis 105 °C,

Ausbeute: 50 % der Theorie.

Beispiel 52

6-[4-(N-Benzoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Benzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 110 bis 112 °C,

Ausbeute: 68 % der Theorie.

Beispiel 53

6-[4-(N-(4-Methoxybenzoyl)-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 4-Methoxybenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 186 bis 188 °C,

Ausbeute: 70 % der Theorie.

- 9 MRZ 1983 \* 074551

241832 3 - 45 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 54

6-[4-(N-Nicotinoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Nikotinsäurechlorid-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 101 bis 103 °C,

Ausbeute: 94 % der Theorie.

Beispiel 55

6-[4-(N-(4-Methylphenylsulfonyl)-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und p-Toluolsulfochlorid.

Schmelzpunkt: 154 bis 156 °C,

Ausbeute: 84 % der Theorie.

Beispiel 56

6-[4-(N-(2-Acetoxy-phenylacetyl)-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Acetyl-D,L-Mandelsäurechlorid analog Beispiel 49. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Äthylenchlorid erhielt man die Substanz als nicht kristallisierendes, glasiges Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,2 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid),

Ausbeute: 50 % der Theorie.

-9 MRZ 1983\*074551

241832 3

- 46 -

7.3.1983

AP C07 D/241 832

GO 990/12/37

Beispiel 57

5-[4-(N-Acetyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 5-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 145 bis 146 °C,

Ausbeute: 64 % der Theorie.

Beispiel 58

5-[4-(N-Butyryl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Buttersäurechlorid.

Schmelzpunkt: 120 bis 122 °C,

Ausbeute: 81 % der Theorie.

Beispiel 59

5-[4-(N-(2-Methoxy-acetyl)-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2 und 2-Methoxyacetylchlorid.

Schmelzpunkt: 126 bis 128 °C,

Ausbeute: 72 % der Theorie.

-9 MRZ 1983\*074551

241832 3 - 47 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 60

5-[4-(N-Äthoxycarbonyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Chlorkohlensäureäthylester.

Schmelzpunkt: 102 bis 104 °C,

Ausbeute: 79 % der Theorie.

Beispiel 61

5-[4-(N-Acetyl-4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 138 bis 140 °C,

Ausbeute: 75 % der Theorie.

Beispiel 62

5-[4-(N-Butyryl-4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Buttersäurechlorid.

Schmelzpunkt: 166 bis 168 °C,

Ausbeute: 38 % der Theorie.

-9 MRZ 1983\*074551



241832 3 - 48 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

GO 990/12/37

Beispiel 63

5-[4-(N-Pivaloyl-4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Pivalinsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 95 bis 97 °C,

Ausbeute: 76 % der Theorie.

Beispiel 64

5-[4-(N-Capryl-4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Caprylsäurechlorid. Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,5 (Kieselgelplatte, Essigester/Methylenchlorid = 1 : 1),

Ausbeute: 95 % der Theorie.

Beispiel 65

5-[4-(N-Carbamoyl-4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 48 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Kaliumcyanat. Farbloses Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,4 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 75 % der Theorie.

241832 3 - 49 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 66

5-[4-(N-Dimethylaminocarbonyl-4-chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(4-Chlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Dimethylcarbamyldichlorid.

Schmelzpunkt: 170 bis 172 °C,

Ausbeute: 64 % der Theorie.

Beispiel 67

6-[4-(N-Acetyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 89 bis 92 °C,

Ausbeute: 60 % der Theorie.

Beispiel 68

6-[4-(N-Butyryl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Buttersäurechlorid. Glasiges, farbloses Harz. R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 41 % der Theorie.

-9 MRZ 1983\*074551

241832 3 - 50 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 69

6-[4-(N-Benzoyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril und Benzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 78 bis 80 °C,

Ausbeute: 50 % der Theorie.

Beispiel 70

6-[4-(N-(4-Chlorbenzoyl)-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril und 4-Chlorbenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 134 bis 137 °C,

Ausbeute: 61 % der Theorie.

Beispiel 71

6-[4-(N-(4-tert. Butylbenzoyl)-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril und 4-tert. Butylbenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 98 bis 101 °C,

Ausbeute: 87 % der Theorie.

241832 3

- 51 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 72

6-[4-(N-Nicotinoyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril und Nikotinsäurechlorid-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 90 bis 93 °C,

Ausbeute: 75 % der Theorie.

Beispiel 73

6-[4-(N-Pentamethylphenylsulfonyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril und Pentamethylbenzol-sulfonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 186 bis 188 °C,

Ausbeute: 75 % der Theorie.

Beispiel 74

5-[4-(N-Acetyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethylindolin-2-on

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 5-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethylindolin-2-on und Acetanhydrid. Glasiges Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 99 % der Theorie.



241832 3 - 53 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 78

5-[4-(N-Dimethylaminocarbonyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethylindolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Dimethylcarbamylochlord. Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 98 % der Theorie.

Beispiel 79

5-[4-(N-(4-Chlorbenzoyl)-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und 4-Chlorbenzoylochlord.

Schmelzpunkt: 174 bis 177 °C,

Ausbeute: 74 % der Theorie.

Beispiel 80

5-[4-(N-Nicotinoyl-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 5-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und Nicotinsäurechlord-hydrochlord. Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 76 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 54 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 81

6-[4-(N-(2-Naphthoyl)-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 2-Naphthoesäurechlorid. Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgelplatte, Essigester/Methylenchlorid = 1 : 1),

Ausbeute: 93 % der Theorie.

Beispiel 82

6-[4-(N-(1-Naphthoyl)-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 1-Naphthoesäurechlorid. Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Kieselgelplatte, Essigester/Methylenchlorid = 1 : 1),

Ausbeute: 83 % der Theorie.

Beispiel 83

6-[4-(N-(2-Thienoyl)-3,4-dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Thiophen-2-

-9 MRZ 1983\*074551

241832 3

- 55 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

carbonsäurechlorid. Harz.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Kieselgelplatte, Essigester/Methylenchlorid = 1 : 1),

Ausbeute: 88 % der Theorie.

#### Beispiel 84

6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 154 bis 156 °C,

Ausbeute: 64 % der Theorie.

#### Beispiel 85

6-[4-(N-Benzoyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Benzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 64 bis 68 °C,

Ausbeute: 87 % der Theorie.

#### Beispiel 86

6-[4-(N-(4-Chlorbenzoyl)-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

-9.MRZ 1983\*074551



241832 3

- 56 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 4-Chlorbenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 134 bis 138 °C,

Ausbeute: 78 % der Theorie.

#### Beispiel 87

#### 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Man löst 145,5 g p-Toluolsulfonsäure unter Rühren in 350 ml Dimethylformamid und rührt 70,1 g 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl ein. Dann gibt man 106,7 g O-Mesitylensulfonylhydroxamsäureäthylester hinzu. Die Reaktion ist schwach exotherm, man sorgt durch gelegentliche Kühlung dafür, daß 20 °C in dem Reaktionsgemisch nicht überschritten werden. Nach 46 Stunden läßt man unter gutem Rühren 350 ml Wasser zulaufen, bis eine erste schwache Trübung auftritt. Nach Zugabe einer Suspension von Impfkristallen beginnt die Kristallisation eines großen Anteils des Produktes während 30 Minuten unter weiterem Rühren. Zur Vervollständigung rührt man noch weitere 300 ml Wasser ein. Man rührt noch 30 Minuten nach, saugt dann die Kristalle des gebildeten O-Mesitylensulfonsäuren Salzes ab und wäscht mit Wasser nach. Der noch wasserfeuchte Nutschenkuchen wird in 500 ml Methanol suspendiert, und man rührt auf einmal 100 ml 2n Natronlauge ein. Die Substanz geht kurzzeitig in Lösung, dann erfolgt aber Kristallisation des freien Sulfoximins. Man rührt noch 1/2 Stunde bei Raumtemperatur nach, saugt ab und wäscht mit eiskaltem Methanol. Man trocknet im

241832 3 - 57 -

7.3.1983

AP-C 07 D/241 832

60 990/12/37

Umlufttrockenschrank bei 80 °C.  
Schmelzpunkt: 160 bis 162 °C,  
Ausbeute: 61,7 g (84,9 % der Theorie).

Beispiel 88

6-[4-(3,4-Dichlorphenyl-N-(4-toluolsulfonyl)-sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

200 mg 6-[4-(3,4-Dichlorphenyl-N-(4-toluolsulfonyl)-sulfimino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl [hergestellt aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylmercapto)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und N-Chlor-4-toluolsulfonamid-Natrium (Chloramin T)] werden in Methanol suspendiert, mit 0,35 ml 2n Natronlauge und 0,06 ml Wasserstoffperoxidlösung (397,4 mg/ml) versetzt und 4 Stunden lang zum Sieden am Rückfluß erhitzt. Zu Beginn des Siedens entsteht eine klare Lösung, und nach einer Stunde fallen Kristalle aus. Nach weiterem Erhitzen saugt man die Kristalle heiß ab und trocknet sie an der Luft.  
Schmelzpunkt: 155 bis 157 °C,  
Ausbeute: 59 % der Theorie.

Beispiel 89

6-[3-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[3-(3,4-Dichlorphenylsulfinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylen-sulfonylhydroxylamin.  
Schmelzpunkt: 144 bis 146 °C,  
Ausbeute: 67 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 58 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 90

6-[5-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-pentoxy]-3,4-dihydro-  
carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[5-(3,4-Dichlorphenylsulfinyl)-pentoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 154 bis 155 °C,

Ausbeute: 29 % der Theorie.

Beispiel 91

6-[3-Athylsulfoximino-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-(3-Athylsulfinyl-propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 107 bis 109 °C,

Ausbeute: 61 % der Theorie.

Beispiel 92

6-[4-(N-4-Cyanobenzoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-  
butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 4-Cyanobenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 200 bis 202 °C,

Ausbeute: 79 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3

- 59 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 93

6-[4-(N-2-Thenoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 2-Thiophencarbonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 100 bis 102 °C,

Ausbeute: 61 % der Theorie.

Beispiel 94

6-[4-(N-(+)-Pinanoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und (+)-Pinansäurechlorid.

Schmelzpunkt: 69 bis 74 °C,

Ausbeute: 94 % der Theorie.

Beispiel 95

6-[4-(N-(-)-Pinanoyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und (-)-Pinansäurechlorid.

Schmelzpunkt: 69 bis 74 °C,

Ausbeute: 91 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 60 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 96

6-[N-Pentamethylphenylsulfonyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Pentamethylphenylsulfochlorid.

Schmelzpunkt: 149 bis 151 °C,

Ausbeute: 83 % der Theorie.

Beispiel 97

6-[4-(N-Methansulfonyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Methansulfonylchlorid.

Schmelzpunkt: 172 bis 174 °C,

Ausbeute: 37 % der Theorie.

Beispiel 98

6-[4-(N-Acetyl-4-cyclohexylphenyl-sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 6-[4-(4-Cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 135 bis 136 °C,

Ausbeute: 92 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3

- 61 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 99

6-[4-(N-Pivaloyl-4-cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Pivaloylchlorid.

Schmelzpunkt: 170 bis 172 °C,

Ausbeute: 95 % der Theorie.

Beispiel 100

6-[4-(N-Benzoyl-4-cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Cyclohexylphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und Benzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 187 bis 189 °C,

Ausbeute/: 92 % der Theorie.

Beispiel 101

6-[4-(N-Acetyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl ( $R_f$ -Wert: 0,60) und Acetanhydrid.

-9 MRZ 1983\*074551

241832 3 - 62 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Kieselgel, Laufmittel: Äthylenchlorid/  
Äthanol = 85 : 15),  
Ausbeute: 54 % der Theorie.

Beispiel 102

6-[4-(N-Butyryl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-  
dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenyl-  
sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl (R<sub>f</sub>-Wert: 0,60)  
und Buttersäurechlorid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Kieselgel, Laufmittel: Äthylenchlorid/  
Äthanol = 85 : 15),  
Ausbeute: 78 % der Theorie.

Beispiel 103

6-[4-(N-2-Methoxyacetyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-  
3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenyl-  
sulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl (R<sub>f</sub>-Wert: 0,60)  
und 2-Methoxyacetylchlorid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,66 (Kieselgel, Laufmittel: Äthylenchlorid/  
Äthanol = 85 : 15),  
Ausbeute: 67 % der Theorie.

Beispiel 104

6-[4-(N-(+)-Pinanoyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-  
dihydrocarbostyryl

241832 3 - 63 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Hergestellt aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und (+)-Pinansäurechlorid analog Beispiel 49.

Schmelzpunkt: 116 bis 120 °C,

Ausbeute: 61 % der Theorie.

Beispiel 105

6-[4-(N-(-)-Pinanoyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und (-)-Pinansäurechlorid.

Schmelzpunkt: 122 bis 123 °C,

Ausbeute: 45 % der Theorie.

Beispiel 106

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 4-Toluolsulfochlorid.

Schmelzpunkt: 67 bis 70 °C,

Ausbeute: 57 % der Theorie.

Beispiel 107

6-[4-(N-(+)-10-Camphersulfonyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

-9.MRZ.1983\*074551



241832 3 - 64 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und (+)-10-Camphersulfochlorid.

Schmelzpunkt: 81 bis 100 °C,

Ausbeute: 61 % der Theorie.

Beispiel 108

6-[4-(N-4-Chlorbenzoyl-4-methylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-(4-Methylsulfoximino)-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 4-Chlorbenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 176 bis 178 °C,

Ausbeute: 87 % der Theorie.

Beispiel 109

6-(4-n-Hexylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-(4-n-Hexylsulfinyl-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 111 bis 113 °C,

Ausbeute: 59 % der Theorie.

Beispiel 110

6-(N-Acetyl-4-n-hexylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 65 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 6-(4-n-Hexylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 119 bis 121 °C.

Ausbeute: 90 % der Theorie.

#### Beispiel 111

6-(N-Benzoyl-4n-hexylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-(4-n-Hexylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und Benzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 112 bis 114 °C.

Ausbeute: 75 % der Theorie.

#### Beispiel 112

6-[4-(2-Phenyläthylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(2-Phenyläthylsulfinyl)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylenhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 158 bis 159 °C.

Ausbeute: 69 % der Theorie.

#### Beispiel 113

5-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 5-(4-Phenylsulfinyl-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 159 bis 160 °C.

Ausbeute: 76 % der Theorie.

- 9 MAR 1983 \* 074551

241832 3 - 66 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

GO 990/12/37

Beispiel 114

5-(N-Acetyl-4-phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydro-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 5-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 134 bis 137 °C,

Ausbeute: 61 % der Theorie.

Beispiel 115

7-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 87 aus 7-(4-Phenylsulfinyl-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, O-Mesitylensulfonylhydroxamsäureäthylester und p-Toluolsulfonsäure.

Schmelzpunkt: 137 bis 139 °C,

Ausbeute: 81 % der Theorie.

Beispiel 116

7-(N-Acetyl-4-phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydro-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 7-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 111 bis 113 °C,

Ausbeute: 78 % der Theorie.

Beispiel 117

8-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

- 9 MAR 1983 \* 074551

241832 3 - 67 -

7.3.1983

AP C 07 D/241.832

60 990/12/37

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 8-(4-Phenylsulfinyl-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und Mesitylensulfonylhydroxylamin.  
Schmelzpunkt: 78 bis 80 °C,  
Ausbeute: 96 % der Theorie.

Beispiel 118

8-(N-Acetyl-4-phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 8-(4-Phenylsulfoximino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und Acetanhydrid.  
Schmelzpunkt: 116 bis 118 °C,  
Ausbeute: 82 % der Theorie.

Beispiel 119

6-(3-Äthylsulfoximino-propoxy)-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-(3-Äthylsulfinyl-propoxy)-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.  
Schmelzpunkt: 166 bis 167 °C,  
Ausbeute: 80 % der Theorie.

Beispiel 120

6-[4-(N-Benzoyl-4-fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-[4-(4-Fluorphenylsulfoximino)-butoxy]-carbostyryl und Benzoylchlorid.  
Schmelzpunkt: 137 bis 141 °C,  
Ausbeute: 34 % der Theorie.

-9 MRZ 1983\*074551

241832 3 - 68 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 121

3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dimethylphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 87 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dimethylphenylsulfinyl)-butoxy]-indolinon-2, O-Mesitylen-sulfonylhydroxamsäureäthylester und p-Toluolsulfosäure.

Schmelzpunkt: 153 bis 154 °C,

Ausbeute: 77 % der Theorie.

Beispiel 122

3,3-Dimethyl-5-[4-(N-acetyl-3,4-dimethylphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 47 aus 3,3-Dimethyl-5-[4-(3,4-dimethylphenylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2 und Acetanhydrid.

Schmelzpunkt: 150 bis 152 °C,

Ausbeute: 78 % der Theorie.

Beispiel 123

3,3-Dimethyl-5-(4-methylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2

Hergestellt nach Beispiel 2 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-methylsulfinyl-butoxy)-indolinon-2 und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 123 bis 124 °C,

Ausbeute: 98 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 69 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 124

3,3-Dimethyl-5-[4-(N-4-chlorphenylaminocarbonyl-methylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt aus 3,3-Dimethyl-5-(4-methylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2 und 4-Chlorphenylisocyanat in absolutem Dioxan bei Zimmertemperatur während 30 Minuten.

Schmelzpunkt: 175 bis 177 °C,

Ausbeute: 89 % der Theorie.

Beispiel 125

3,3-Dimethyl-5-[4-(N-4-toluolsulfonyl-4-methylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-methylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2 ( $R_f$ -Wert: 0,45) und 4-Toluolsulfochlorid.

$R_f$ -Wert: 0,70 (Kieselgel, Laufmittel: Essigester/Methylenchlorid = 1 : 1),

Ausbeute: 63 % der Theorie.

Beispiel 126

3,3-Dimethyl-5-[4-(N-4-chlorbenzoyl-4-methylsulfoximino)-butoxy]-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 3,3-Dimethyl-5-(4-methylsulfoximino-butoxy)-indolinon-2 und 4-Chlorbenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 176 bis 178 °C,

Ausbeute: 73 % der Theorie.

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 70 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 127

6-[4-(N-Acetyl-3,4-dichlorphenylsulfoximino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

3,4-Dichlorphenylsulfinyl-4-brombutan wird analog Beispiel 2 mit O-Mesitylensulfonylhydroxylamin umgesetzt zu 3,4-Dichlorphenylsulfoximino-4-brombutan und anschließend analog Beispiel 47 mit Acetanhydrid in 3,4-Dichlorphenyl-(N-acetyl-sulfoximino)-4-brombutan überführt.

Schmelzpunkt: 170 bis 173 °C,

Ausbeute: 98 % der Theorie.

163,2 mg (0,001 Mol) 6-Hydroxycarbostyril, gelöst in 2 ml Dimethylsulfoxid, werden mit 448 mg (0,0013 Mol) 3,4-Dichlorphenyl-(N-acetyl-sulfoximino)-4-brombutan und 276,4 mg (0,002 Mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und 17 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird portionsweise in kleinen Anteilen mit Wasser versetzt, worauf das Reaktionsprodukt in weißen Nadeln auskristallisiert.

Schmelzpunkt: 149 bis 151 °C,

Ausbeute: 267,1 mg (62,5 % der Theorie).

Beispiel 128

6-(4-Methylsulfinimino-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyril-hydrogensulfat

Man löst 0,12 g Natrium in 25 ml Methanol, trägt unter Rühren 1,3 g 6-(4-Methylmercapto-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyril ein und gibt innerhalb 40 Minuten bei einer Temperatur von 17 °C 0,57 g Hydroxylamin-O-sulfonsäure hinzu. Dabei steigt die

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 71 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Temperatur bis auf 22 °C an. Man rührt über Nacht weiter, saugt dann von ausgeschiedenem Natriumsulfat ab und fällt durch allmähliches Zusetzen mit Äther eine harzige Substanz aus, welche nach Verreiben mit Äther zu einer etwas hygroskopischen Substanz kristallisiert. Man saugt ab und trocknet im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid. Schmelzpunkt: 75 bis 80 °C, Ausbeute: 0,656 g (20 % der Theorie).

Beispiel 129

6-[4-(3,4-Dichlorphenylsulfimino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl-mesitylensulfonat

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenylmercapto)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl und O-Mesitylen-  
sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 82 bis 83 °C,

Ausbeute: 49 % der Theorie.

Beispiel 130

6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfimino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl-mesitylensulfonat

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(3,4-Dimethoxyphenylmercapto)-butoxy]-3,4-dihydrocarbo-  
styryl und O-Mesitylen-  
sulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 140 bis 145 °C,

Ausbeute: 83 % der Theorie.



241832 3 - 72 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Beispiel 131

6-[4-(2'-Fluor-4-biphenylsulfimino)-butoxy]-carbostyryl-mesitylensulfonat

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(2'-Fluor-4-biphenyl-ylmercapto)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 125 bis 128 °C,

Ausbeute: 63 % der Theorie.

Beispiel 132

6-[4-(4-tert. Butylphenylsulfimino)-butoxy]-carbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-[4-(4-tert. Butylphenylmercapto)-butoxy]-carbostyryl und O-Mesitylensulfonylhydroxylamin.

Schmelzpunkt: 145 bis 150 °C,

Ausbeute: 55 % der Theorie.

Beispiel 133

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-4-fluorphenylsulfimino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

0,70 g 6-[4-(4-Fluorphenylmercapto)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 20 ml Methanol suspendiert und mit einer klaren Lösung von 1,16 g N-Chlor-4-toluolsulfonamid-Natrium versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur destilliert man das Methanol ab. Der erhaltene Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester =

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 73 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

1 : 1 chromatographiert.

Schmelzpunkt: 122 bis 124 °C,

Ausbeute: 0,59 g (57 % der Theorie).

#### Beispiel 134

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-3,4-dichlorphenylsulfimino)-  
butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 133 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenyl-  
mercapto)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und N-Chlor-4-  
toluolsulfonamid-Natrium.

Schmelzpunkt: 150 bis 152 °C,

Ausbeute: 62 % der Theorie.

#### Beispiel 135

5-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-4-bromphenylsulfimino)-butoxy]-3,3-  
dimethyl-indolinon-2

Hergestellt analog Beispiel 133 aus 5-[4-(4-Bromphenyl-  
mercapto)-butoxy]-3,3-dimethyl-indolinon-2 und N-Chlor-4-  
toluolsulfonamid-Natrium.

Schmelzpunkt: 163 bis 164 °C,

Ausbeute: 33 % der Theorie.

#### Beispiel 136

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-methoxyphenylsulfimino)-butoxy]-3,4-  
dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 133 aus 6-[4-(3-Methoxyphenyl-

241832 3 - 74 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

mercapto)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und N-Chlor-4-toluolsulfonamid-Natrium.

Schmelzpunkt: 110 bis 114 °C,

Ausbeute: 38 % der Theorie.

Beispiel 137

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-phenylsulfimino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 133 aus 6-(4-Phenylmercapto)-butoxy-3,4-dihydrocarbostyryl ( $R_f$ -Wert = 0,45) und N-Chlor-4-toluolsulfonamid-Natrium.

Schmelzpunkt: 58 °C (Sintern)

$R_f$ -Wert: 0,37 (Kieselgel, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 62 % der Theorie.

Beispiel 138

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-cyclohexylsulfimino)-butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 133 aus 6-(4-Cyclohexylmercapto)-butoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und N-Chlor-4-toluolsulfonamid-Natrium.

Schmelzpunkt: 162 bis 163 °C,

Ausbeute: 53 % der Theorie.

Beispiel 139

6-[4-(N-4-Toluolsulfonyl-3,4-dichlorphenylsulfimino)-butoxy]-carbostyryl

-9.MRZ 1983\*074551

241832 3 - 75 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 900/12/37

Hergestellt analog Beispiel 133 aus 6-[4-(3,4-Dichlorphenyl-mercapto)-butoxy]-carbostyryl ( $R_f$ -Wert: 0,34) und N-Chlor-4-toluolsulfonamid-Natrium.

$R_f$ -Wert: 0,32 (Kieselgelplatte, Äthylenchlorid/Äthanol = 9 : 1),

Ausbeute: 39 % der Theorie.

-9 MRZ 1983\*074551

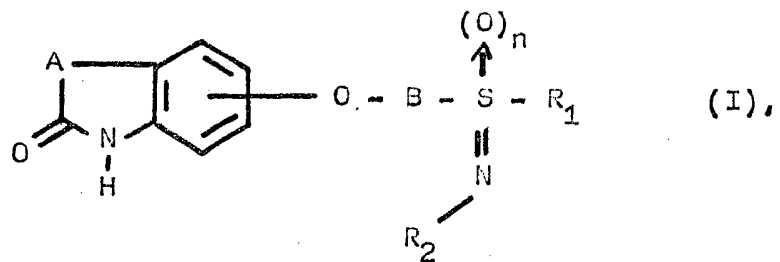
7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Sulfiminen der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

- A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen-, Vinyl- oder Äthylengruppe,
- B eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- R<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe, wobei der Phenylkern jeweils durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituiert sein kann, eine Alkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine durch Alkyl-

241832 3

- 77 -

7.3.1983

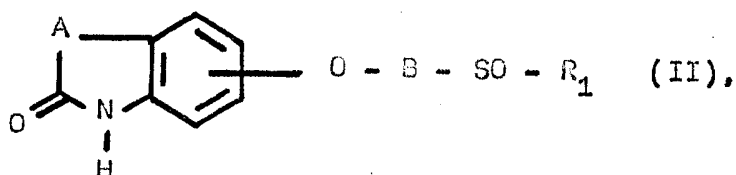
AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder Halogenatome di- oder trisubstituierte Phenyl- oder disubstituierte Hydroxy- oder Aminophenylgruppe, wobei die Substituenten des Phenylkerns gleich oder verschieden sein können, eine gegebenenfalls durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Naphthylgruppe oder eine Pyridylgruppe und

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest einer organischen Carbonsäure, einer organischen oder anorganischen Sulfonsäure oder eines Kohlensäurederivates bedeuten und von deren Salzen mit starken Säuren, gekennzeichnet dadurch, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $n$  die Zahl 1 und  $R_2$  ein Wasserstoffatom darstellen, ein Sulfoxid der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $R_1$  wie eingangs definiert sind, mit gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeter Stickstoffwasserstoffsäure umgesetzt wird oder

-9 MRZ 1983\*074551

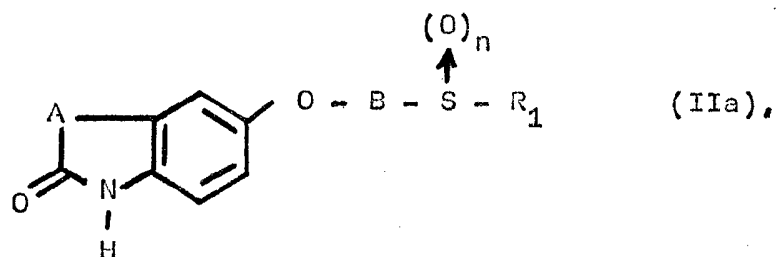
241832 3 - 78 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

- b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  ein Wasserstoffatom darstellt, ein Sulfoxid der allgemeinen Formel



in der

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



in der

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

$R_3$  eine in o-Stellung disubstituierte Arylgruppe wie eine 2,4,6-Trimethyl- oder Triisopropylphenylgruppe oder auch eine Hydroxygruppe darstellt, falls X die Sulfonylgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

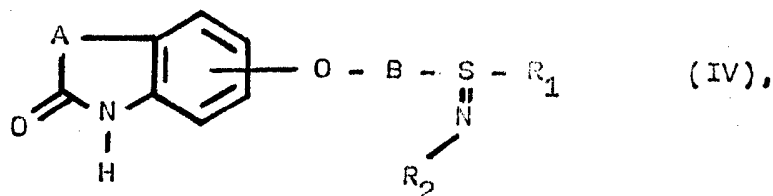
- c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1 darstellt, eine Mercaptoverbindung der allgemeinen Formel

241832 3 - 79 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

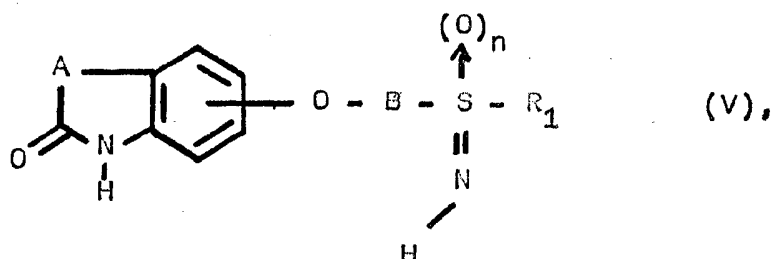
60 990/12/37



in der

A, B,  $R_1$  und  $R_2$  wie eingangs definiert sind, oxydiert wird oder

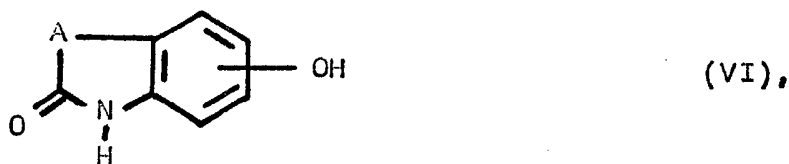
- d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  kein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n, A, B und  $R_1$  wie eingangs definiert sind, acyliert wird oder

- e) eine Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel



in der

A wie eingangs definiert ist, oder deren Salze mit an-



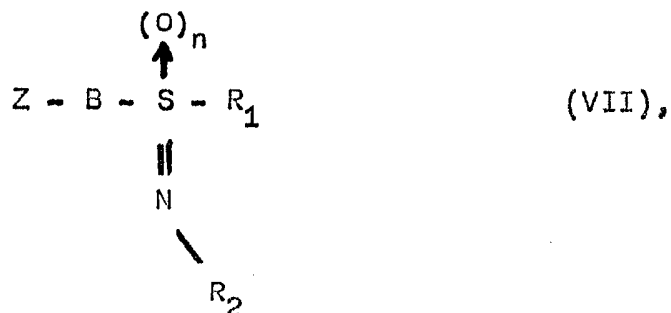
241832 3 - 80 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

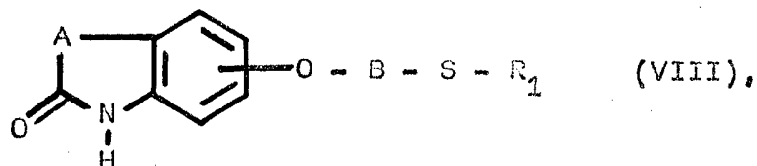
organischen oder tertiären organischen Basen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$n$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{B}$  wie eingangs definiert sind und  $\text{Z}$  eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

- f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $n$  die Zahl 0 darstellt, ein Thioäther der allgemeinen Formel



in der

$\text{A}$ ,  $\text{B}$  und  $\text{R}_1$  wie eingangs definiert sind, mit einem Amid der allgemeinen Formel



in der  
Hal ein Chlor- oder Bromatom und  
 $R_2'$  mit Ausnahme von Wasserstoff die für  $R_2$  eingangs  
erwähnten Bedeutungen besitzt, oder mit dessen Alkali-  
salz umgesetzt und das so erhaltene Reaktionsprodukt  
gegebenenfalls anschließend hydrolysiert wird  
und gewünschtenfalls anschließend eine erfindungsgemäß  
erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer  
starken Säure in ihr Salz, insbesondere in ihr physio-  
logisch verträgliches Salz, übergeführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1a und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 40 °C, vorzugsweise jedoch zwischen 10 und 35 °C, durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 b und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 5 und 40 °C, durchgeführt wird.
5. Verfahren nach den Punkten 1b, 2 und 4, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel III im Reaktionsgemisch hergestellt wird.
6. Verfahren nach den Punkten 1c und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Oxydation mit einem Äquivalent des eingesetzten Oxydationsmittels durchgeführt wird.

241832 3 - 82 -

7.3.1983

AP C 07 D/241 832

60 990/12/37

7. Verfahren nach den Punkten 1c, 2 und 6, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $-80$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $60^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.
8. Verfahren nach den Punkten 1d und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $-25$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $80^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.
9. Verfahren nach den Punkten 1e, 1f und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Alkalibase durchgeführt wird.
10. Verfahren nach den Punkten 1e, 2 und 9, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}\text{C}$  und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.
11. Verfahren nach den Punkten 1f, 2 und 9, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $80^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $5$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt wird.

-9.MRZ 1983\*074551