PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07C 311/08, A61K 49/00 — A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/19447

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juni 1996 (27.06.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/04825

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. December 1995 (08.12.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 47 389.3 22. December 1994 (22.12.94) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder: NIEDBALLA, Ulrich; Gosslerstrasse 28A, D-14195 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd; Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin (DE). FRENZEL, Thomas; Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin (DE). BAUER, Hans; Wendelsteinweg 24, D-12107 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, NO, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

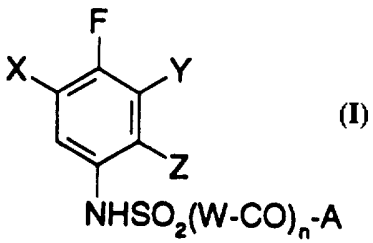
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: DISUBSTITUTED P-FLUOROBENZOLSULFONAMIDES AND THEIR USE IN NMR DIAGNOSTICS

(54) Bezeichnung: DISUBSTITUIERTE P-FLUORBENZOSULFONAMIDE UND IHRE VERWENDUNG BEI DER NMR-DIAGNOSTIK

(57) Abstract

Disubstituted p-fluorobenzolsulfonamides containing a CF_3 group have the general formula (I), in which Z is a CF_3 group or a hydrogen atom; Y is a C_1-C_6 alkyl group that may be substituted by 1 to 4 hydroxy groups or interrupted by 1 to 2 oxygen atoms, a $(CH_2)_oCOOH$ or $(CH_2)_oCONR^1R^2$ group in which o equals 0 or 1 and R^1 and R^2 represent independently from each other hydrogen and a C_1-C_6 alkyl group optionally substituted by 1 to 4 hydroxy groups; X is a hydrogen atom or has one of the meanings given for Y; W is a C_0-C_6 alkylene group that may be substituted by 1 to 4 hydroxy groups or interrupted by 1 to 2 oxygen atoms; n equals 0 or 1; A is one of the rests -OH, OR^3, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CR^3(CF_3)-COOH$, in which R^3 is a hydrogen atom or a straight or branched chain C_1-C_6 alkyl group optionally substituted by 1 to 2 hydroxy groups, provided that X stands for a hydrogen atom when Z is a CF_3 group, that X has one of the meanings given for Y when Z stands for a hydrogen atom and that the optional acid groups in the molecule be present as their amides or salts with organic or inorganic bases. These compounds are useful as NMR diagnostic agents.



(I)

(57) Zusammenfassung

Disubstituierte, eine CF_3-Gruppe enthaltende, p-Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel (I), worin Z für eine CF_3-Gruppe oder ein Wasserstoffatom, Y für eine C_1-C_6-Alkylgruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, eine $(CH_2)_oCOOH$- oder $(CH_2)_oCONR^1R^2$-Gruppe mit o in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1 und R^1 und R^2 unabhängig voneinander in der Bedeutung von Wasserstoff und einer gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituierten C_1-C_6-Alkylgruppe, X für ein Wasserstoffatom oder für eine der für Y angegebenen Bedeutungen, W für eine C_0-C_6-Alkylengruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, n für die Ziffern 0 oder 1, A für die Reste -OH, OR^3, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CR^3(CF_3)-COOH$ mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer gegebenenfalls durch 1 bis 2 Hydroxygruppe(n) substituierten gerad- oder verzweigtkettigen C_1-C_6-Alkylgruppe steht, mit den Maßgaben, daß X für ein Wasserstoffatour steht, wenn Z ein CF_3-Gruppe bedeutet, daß X eine der für Y angegebenen Bedeutungen hat, wenn Z für ein Wasserstoffatom steht, und daß gewünschtenfalls die im Molekül vorhandenen Säuregruppen in Form ihrer Amide oder in Form von Salzen mit organischen oder anorganischen Basen vorliegen, sind als NMR-Diagnostika geeignet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich
AU	Australien
BB	Barbados
BE	Belgien
BF	Burkina Faso
BG	Bulgarien
BJ	Benin
BR	Brasilien
BY	Belarus
CA	Kanada
CF	Zentrale Afrikanische Republik
CG	Kongo
CH	Schweiz
CI	Côte d'Ivoire
CM	Kamerun
CN	China
CS	Tschechoslowakei
CZ	Tschechische Republik
DE	Deutschland
DK	Dänemark
ES	Spanien
FI	Finnland
FR	Frankreich
GA	Gabon
GB	Vereinigtes Königreich
GE	Georgien
GN	Guinea
GR	Griechenland
HU	Ungarn
IE	Irland
IT	Italien
JP	Japan
KE	Kenya
KG	Kirgisistan
KP	Demokratische Volksrepublik Korea
KR	Republik Korea
KZ	Kasachstan
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LU	Luxemburg
LV	Lettland
MC	Monaco
MD	Republik Moldau
MG	Madagaskar
ML	Mali
MN	Mongolei
MR	Mauretanien
MW	Malawi
NE	Niger
NL	Niederlande
NO	Norwegen
NZ	Neuseeland
PL	Polen
PT	Portugal
RO	Rumänien
RU	Russische Föderation
SD	Sudan
SE	Schweden
SI	Slowenien
SK	Slowakei
SN	Senegal
TD	Tschad
TG	Togo
TJ	Tadschikistan
TT	Trinidad und Tobago
UA	Ukraine
US	Vereinigte Staaten von Amerika
UZ	Usbekistan
VN	Vietnam

DISUBSTITUIERTE P-FLUORBENZOSULFONAMIDE UND IHRE VERWENDUNG BEI DER NMR-DIAGNOSTIK

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt disubstituierte, eine CF_3-Gruppe enthaltende p-Fluorbenzolsulfonamide, ihre Verwendung als NMR-Diagnostika, diagnostische Mittel, die diese p-Fluorbenzol-sulfonamide enthalten sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Die moderne Medizintechnik ermöglicht es, kleinste morphologische Strukturen mit einer Auflösung darzustellen, die der von Gewerbeschnitten aus Anatomielehrbüchern nahekommt.

Es gelingt jedoch auch mit Hilfe der Ultraschall-, der Röntgen-Diagnostik, der Nuklear-medizin und selbst der Kernspintomographie nicht, Informationen über den stoffwechsel-physiologischen Zustand eines Gewebes des lebenden Organismus zu erhalten. Für eine genauere Diagnose und insbesondere für eine Planung und Verlaufskontrolle eines therapeutischen Einsatzes ist jedoch diese Kenntnis von erheblicher Bedeutung, da eine optimale Therapie nur dann erfolgreich sein kann, wenn frühzeitig eine Aussage über deren Wirkung möglich ist.

Ein wichtiger Parameter der stoffwechselphysiologischen Aktivität ist der pH-Wert. Viele pathologische Prozesse haben eine Veränderung der Wasserstoffionen-Konzentration zur Folge. Eines der bekanntesten Beispiele ist die Freisetzung von Milchsäure infolge ungenügender Sauerstoffversorgung und dadurch bedingter anaerober Verstoffwechselung von Glucose. Eine anaerobe Glykolyse findet praktisch überall dort statt, wo eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff nicht mehr gewährleistet ist. Eine kurzfristige Ansäuerung ist zum Beispiel in Bereichen höchster Muskelaktivität festzustellen. Hier wird jedoch die anfallende Milchsäure in der Ruhepause relativ rasch abtransportiert, so daß im ruhenden Muskel keine Übersäuerung festzustellen ist. Anders sieht es jedoch in Bereichen permanenter Sauerstoffschuld aus. In ischaemischen Arealen (Infarkt) kommt es aufgrund der gesteigerten anaeroben Glykolyse zu einer Verschiebung des pH-Wertes. Ähnliche Effekte sind in schnell wachsenden Neoplasmen zu beobachten. Neben einer Regulationsstörung liegt im Bereich eines Tumors ein Sauerstoffmangel vor, so daß auch hier durch anaerobe Verstoffwechselung von Kohlenhydraten eine Ansäuerung auftritt.

Die Bestimmung des Gewebe-pH-Werts führt somit zu wichtigen Aussagen über Funktion, Zustand und Wachstum der Zellen, so daß es z.B. wünschenswert ist, metabolische Azidosen zu lokalisieren (Am. J. Physiol. 246, R 409, 1984; R. Nuccitelli, D.W. Deamer, Eds. 1982 Intracellular pH: Its Measurement, Regulation and Utilization in Cellular Functions, Liss. New York).

Neben der Messung des pH-Wertes mit pH-Elektroden wurde neuerdings auch die NMR-Spektroskopie zu diesem Zweck eingesetzt. Mit deren Hilfe ist es erstmals gelungen, den pH-Wert des Gewebes ohne äußere Beeinflussung zu bestimmen.

Die Bestimmung des pH-Wertes mit Hilfe der NMR-Spektroskopie beruht auf der Messung der Signale einer chemischen Verbindung, die sich in einem pH-abhängigen, reversiblen Gleichgewicht befindet. Ist dieses Gleichgewicht langsam bezüglich der NMR-Zeitskala, so können die Signale sämtlicher Komponenten erhalten werden, und die Signalintensitäten entsprechen den Konzentrationen der Gleichgewichtskomponenten. Bei einem schnellen Gleichgewicht ist dagegen nur ein Signal meßbar und die chemische Verschiebung ist durch die chemische Verschiebung der Gleichgewichtskomponenten und deren Konzentration gegeben.

In einem Zweikomponenten-Gleichgewicht kann dann, bei Kenntnis des pK_a-Wertes und der chemischen Verschiebung der Komponenten, der pH-Wert mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung berechnet werden.

Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, welche Atomkerne prinzipiell für die NMR-Bildgebung bzw. -Spektroskopie infrage kommen:

Kern	Frequenz bei 1 Tesla MHz	rel. Meß-empfind-lichkeit $^1H = 1$	Konzen-tration in biol. Gewebe	Chemical Shift	chemische Modifika-tionsmög-lichkeit	T_1-Relaxa-tionszeiten
^1H	42.6	1.0	100 mol/l	klein	sehr hoch	0.1 - 3 sec
^{19}F	40.1	0.8	<< 1 mmol/l	sehr groß	sehr hoch	1 - 5 sec
^{23}Na	11.3	0.09	100 mmol/l	-	praktisch null	< 0.1 sec.
^{31}P	17.2	0.06	10 mmol/l	mittel	begrenzt	1 - 5 sec
^{13}C	10.7	0.0002	1 mmol/l	sehr groß	sehr hoch	1 - 10 sec

Seit 15 Jahren wird der ^{31}P-Kern als nicht-invasive Meßsonde für die intracelluläre pH-Wert-Messung eingesetzt (J. Biol. Chem. 248, 7276, 1973). Das pH-empfindliche Signal ist hierbei das Signal des anorganischen Phosphats aus dem Gleichgewicht Hydrogenphosphat-Dihydrogenphosphat; als Referenz dient das ^{31}P-Signal des Phosphokreatins.

Die Verwendung des ^{31}P-Kerns für die pH-Wert-Bestimmung hat jedoch auch ihre Grenzen: So ist eine exakte Bestimmung des pH-Wertes in einem gut lokalisierten Gewebevolumen beim Menschen selbst mit dem Einsatz von 2T Kernspintomographen nicht möglich. Dies liegt sowohl an den relativ niedrigen Phosphatkonzentrationen als auch an der Tatsache, daß das ^{31}P-Signal meßtechnisch schwierig zu erfassen ist. Störsignale im Bereich des anorganischen Phosphats, Überlagerung des anorganischen P-Signals durch andere P-Metabolite oder das Fehlen eines Referenzsignals können eine pH-Messung verhindern. Weitere Schwierigkeiten liegen in der geringen Empfindlichkeit des Kerns und der geringen pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung. Die Genauigkeit der pH-Messung wird vor allem durch die Bestimmung der chemischen Verschiebungen der Signale beeinflußt und ist nicht besser als 0,2 pH. Außerdem können Resonanzsignale bei der Verwendung endogener Phosphate gänzlich fehlen, weil die Verbindungen sich nur in so geringen Konzentrationen (z.B. im Darm oder in Ehrlich Aszites-Tumorzellen) anreichern, daß eine pH-Wert-Bestimmung nicht möglich ist.

Aufgrund dieser Gegebenheiten ist nur eine recht ungenaue pH-Bestimmung in vergleichsweise großen Volumina möglich. Für die Erstellung eines befriedigenden ^{31}P-Spektrums werden bei einer Akkumulationszeit von 15 Minuten Signale aus dem Meßvolumen von etwa 100 ccm aufgenommen.

Bei der Nutzung anderer Kerne als ^{31}P ist der ^{19}Fluor-Kern der Kern der Wahl, da er ein leicht meßbares NMR-Signal, das dem des Wasserstoffprotons sehr ähnlich ist (er besitzt ebenso wie ^{1}H einen Kernspin von 1/2), liefert, d.h. es können die gleichen Empfänger- und Sender-Spulen wie in der ^{1}H-NMR-Diagnostik verwendet werden, eine hohe Empfindlichkeit (ca. 83 % von ^{1}H) besitzt, in 100 % Häufigkeit vorliegt und die Signale über einen großen Frequenzbereich verteilt sind. Als weitere Vorteile sind die Abwesenheit von Fluor im Organismus (mit Ausnahme der Zähne), so daß keine Komplikationen mit endogen F-Signalen auftreten können (Fehlen eines ^{19}F-Background-Signals) sowie die günstige chemische Zugänglichkeit anzuführen.

Informationen, die über die Verwendung von F-Molekülen in der NMR-Diagnostik erhältlich sind, können durch kein anderes diagnostisches bildgebendes bzw. quasi-bildgebendes Verfahren erzielt werden: das Signal kann sich im Körper - je nach chemischem Zustand - stark verändern, erlaubt somit die Quantifizierung biochemischer Reaktionen und ermöglicht eine direkte Beobachtung physiologischer Vorgänge. Trotz dieser günstigen Eigenschaften muß auf die problematische Konzentration hingewiesen werden. Ein sinnvolles Experiment bedarf ^{19}F-Konzentrationen von > 1 mmol F/l, d.h. die zu applizierenden Verbindungen müssen eine hervorragende Verträglichkeit aufweisen und eine gute Löslichkeit in Wasser besitzen, damit durch Verwendung von Lösungen hoher Konzentrationen möglichst kleine Volumina verwendet werden können.

Die Frequenz (chemical shift) einer Fluorlinie wird durch die Lage des F-Atoms im Molekül bestimmt. Prinzipiell gilt dies für alle anderen Atomkerne auch, jedoch ist im Falle des Fluoratoms der chemical shift besonders stark ausgeprägt. Um eine Verschiebung des Fluorsignals zu beobachten bzw. zu quantifizieren, bedarf es einer Bezugs(Referenz)-Linie. Diese Frequenzlinie kann das ^{1}H-Signal, ein externer F-Standard bzw. eine sich nicht verändernde F-Linie, die sich ebenfalls in dem zu vermessenden Areal befindet, sein. Diese Referenzlinie kann sich in einem anderen, ähnlich verteilenden Molekül oder vorzugsweise in dem als Indikator benutzten Molekül

selbst befinden. Die günstigste Situation liegt im letztgenannten Fall vor, da hierbei nur eine Substanz appliziert wird und keinerlei Probleme mit Suszeptibilitätseffekten auftreten, so daß eine zweifelsfreie Zuordnung der Signale möglich ist.

Es besteht daher ein Bedarf, geeignete Verbindungen zu finden, die auf eine Veränderung des pH-Werts mit einer veränderten Meßgröße (Resonanzfrequenz) im NMR-Spektrum bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Referenzlinie reagieren. Weiterhin müssen diese Verbindungen bzw. die diese Verbindungen enthaltenden diagnostischen Mittel folgende Eigenschaften aufweisen:

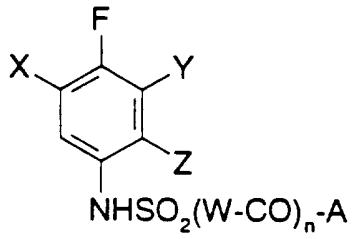
a) eine große chemische Verschiebung pro pH-Einheit;
b) geeignete pK-Werte für in-vivo-Messungen;
c) eine für die Diagnostik geeignete Pharmakokinetik;
d) eine für eine Messung genügend hohe Anreicherung in den Zielorganen;
e) gute Verträglichkeit und geringe Toxizität;
f) metabolische Stabilität;
g) hohe chemische Stabilität und Lagerfähigkeit;
h) gute Wasserlöslichkeit.

Die bisher (und nur für in-vitro-Untersuchungen!) beschriebenen Verbindungen [Annals of the New York Academy of Science, S.M. Cohen, Ed. 1987, 508 33] erfüllen diese Voraussetzungen nicht. So ist mit ihnen z.B. eine genauere pH-Bestimmung als mit ^{31}P nicht möglich, da die pH-Abhängigkeit der chemischen Verschiebung zu gering ist ($\leq$ 1 ppm/pH) und/oder ihre pH-Werte liegen außerhalb des physiologischen Bereichs und/oder ihre Resonanzfrequenzen sind nicht nur vom pH, sondern auch von der Feldstärke abhängig. Auch sind die beschriebenen Verbindungen aufgrund ihrer schlechten Verträglichkeit für einen tierexperimentellen oder gar klinischen Einsatz nicht geeignet.

Die in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 0 447 013 beschriebenen Verbindungen erfüllen zwar in sehr guter Weise die geforderten physikalischen Bedingungen wie z.B. Meßbereich, Empfindlichkeit, Löslichkeit und Temperaturbereich, sind jedoch hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften (z.B. Freisetzung von Histamin) noch nicht optimal.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, Verbindungen und Mittel, die die oben genannten Eigenschaften jedoch ohne die Schwächen der vorbekannten Verbindungen aufweisen, zur Verfügung zu stellen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen. Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I



(I),

worin

Z für eine CF_3-Gruppe oder ein Wasserstoffatom,

Y für eine C_1-C_6-Alkylgruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, eine $(CH_2)_oCOOH$- oder $(CH_2)_oCONR^1R^2$-Gruppe mit o in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1 und R^1 und R^2 unabhängig voneinander in der Bedeutung von Wasserstoff und einer gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituierten C_1-C_6-Alkylgruppe.

X für ein Wasserstoffatom oder für eine der für Y angegebenen Bedeutungen,

W für eine C_0-C_6-Alkylengruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann,

n für die Ziffern 0 oder 1,

A für die Reste -OH, OR^3, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CR^3(CF_3)-COOH$ mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer gegebenenfalls durch 1 bis 2 Hydroxygruppe(n) substituierten gerad- oder verzweigtkettigen C_1-C_6-Alkylgruppe

steht, mit den Maßgaben, daß X für ein Wasserstoffatom steht, wenn Z eine CF_3-Gruppe bedeutet, daß X eine der für Y angegebenen Bedeutungen hat, wenn Z für ein Wasserstoffatom steht und daß gewünschtenfalls die im Molekül vorhandenen Säuregruppen in Form ihrer Amide oder in Form von Salzen mit organischen oder anorganischen Basen vorliegen, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung besonders verträglicher NMR-Diagnostika eignen.

Als Alkylsubstituenten X, Y, R^1, R^2 und R^3 kommen gesättigte, ungesättigte, gerad- oder verzweigtkettige Kohlenwasserstoffe mit bis zu 6 C-Atomen, vorzugsweise gesättigte Kohlenwasserstoffe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, in Betracht, die im Falle von X, Y, R^1 und R^2 gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxygruppe(n), im Falle von R^3 gegebenenfalls durch 1 bis 2 Hydroxygruppen substituiert und im Falle von X und Y gegebenenfalls durch 1 bis 2 Sauerstoffatome(n) unterbrochen sind.

Beispielhaft für Y seien die Gruppen

$-CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$;

$-CH(OH)-CH_2-OCH_3$, $-CON(CH_2CH_2OH)_2$,

$-CH_2CONH-CH(CH_2OH)-CH_2OH$, $-CH_2CONHCH(CH_2OH)_2$,

$-CH_2CONH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2CONH-CH_2(CH)_4-CH_2OH$ (OH)

genannt.

Für W seien beispielhaft die folgenden Gruppen genannt:

$-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$;

$-(CH_2)_3-$; $-(CH_2)_4-$; $-CH_2-CH(COOH)-CH_2-$; $CH_2-CH_2-O-CH_2-$.

Beispielhaft für den Substituenten $(W-CO)_n-A$ seien die Gruppen

$-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$,

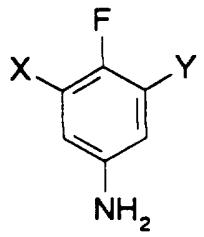
$-CH_2CONHCH_2COOH$, $-CH_2CONHC(CF_3)COOH$,

$-CH_2CONHCH(CF_3)COOH$,

genannt.

Die in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhandenen aciden Wasserstoffatome können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren ersetzt sein. Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion, das Magnesiumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Die Herstellung der disubstituierten, eine CF_3-Gruppe enthaltenden p-Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I erfolgt dadurch, daß man in an sich bekannter Weise Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II),

worin

Y und X die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die in ihnen gegebenenfalls enthaltenden Hydroxy- und Carboxygruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

$$ClSO_2(W\text{-}CO)_n\text{-}A \qquad (III),$$

worin
W, n und A die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die in A gegebenenfalls enthaltenden Hydroxy- und Carboxygruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen,
umsetzt, anschließend die gegebenenfalls vorliegenden Schutzgruppen entfernt und gewünschtenfalls die gegebenenfalls im Molekül vorhandenen Säuregruppen mit organischen oder anorganischen Basen in die entsprechenden Salze oder, gegebenenfalls nach Aktivierung der Säuregruppen, durch Umsetzung mit einem Amin in die entsprechenden Amide überführt.

Als Säureschutzgruppen kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, n-Butyl-, t-Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie Trialkylsilylgruppen infrage.

Die Säuren können auch in Form ihrer Salze, vorzugsweise als Ammoniumsalz, eingesetzt werden.

Die Abspaltung der Säureschutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 bis 50 °C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Als Hydroxyschutzgruppen kommen alle diejenigen infrage, die sich leicht einführen und sich später unter Rückbildung der letztlich gewünschten freien Hydroxygruppe auch wieder leicht abspalten lassen. Bevorzugte Schutzgruppen sind Ethergruppen wie z.B. die Benzyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4-Nitrobenzyl-, Di- und Triphenylmethyl-, Trimethylsilyl-, Dimethyl-t-butylsilyl-, Diphenyl-t-butylsilylgruppe.

Die Hydroxygruppen können auch z.B. als THP-Ether, α-Alkoxyethylether, MEM-Ether oder als Ester mit aromatischen oder aliphatischen Carbonsäuren, wie z.B. Essigsäure oder Benzoesäure, vorliegen. Im Falle von Polyolen können die Hydroxygruppen auch in Form von Ketalen mit z.B. Aceton, Acetaldehyd, Cyclohexanon oder Benzaldehyd geschützt sein.

Die Abspaltung der Hydroxy-Schutzgruppen erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. im Falle eines Benzylethers, durch reduktive Spaltung mit Lithium/Ammoniak oder durch hydrogenolytische Spaltung in Gegenwart von z.B. Palladium-Kohle, im Falle eines Esters z.B. durch alkalische Verseifung in wäßrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 bis 50 °C bzw. bei tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure, sowie im Falle einer Ether- oder Ketalspaltung durch Säurebehandlung mit Hilfe von z.B. Kationenaustauschern, Trifluoressigsäure oder Mineralsäuren [siehe z.B. "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley and Sons (1981)].

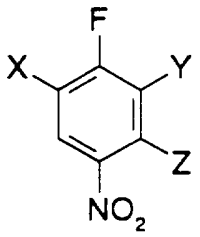
Als Beispiel für eine aktivierte Carboxylgruppe seien Anhydrid, p-Nitrophenylester und Säurechlorid genannt.

Die Umsetzung der p-Fluoraniline der allgemeinen Formel II mit den Chlorsulfonylderivaten der allgemeinen Formel III erfolgt in Gegenwart von Säurefängern wie beispielsweise tertiären Aminen (z.B. Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]-nonen-5, 1,5-Diazabicyclo-[5.4.0]-undecen-5) , Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten, beispielsweise von Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium, Calcium oder Barium. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Dioxan, Dichlorethan, Dichlormethan oder auch Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan. Die Umsetzungen finden im Temperaturbereich von -20 °C bis 50 °C, vorzugsweise bei -5 °C bis 20 °C statt.

Anschließend entfernt man nach Bedarf die Schutzgruppen, um direkt zum Endprodukt zu gelangen oder zu einer Zwischenverbindung, die zum Endprodukt umgesetzt werden kann, beispielsweise einer Säure, die in das Amid umgewandelt werden kann. Säuregruppen können gegebenenfalls mit organischen oder anorganischen Basen versalzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind in bekannter Weise durch

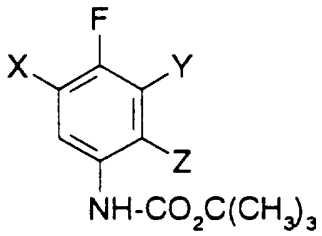
a) Reduktion der Hydrierung der entsprechenden Nitroverbindungen IV



(IV)

oder

b) durch protonenkatalysierte Verseifung der BOC-Derivate der Aminoverbindungen der allgemeinen Formel V

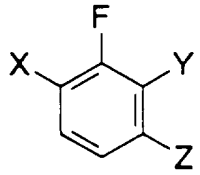


(V)

erhältlich. Als Protonenquelle ist dabei besonders Trifluoressigsäure geeignet.

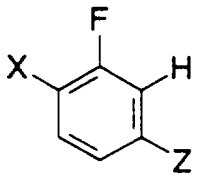
Als Reduktionsmittel eignen sich Zinn(II)-chlorid in essigsaurer Lösung oder aber Eisen(II)-sulfat in ammoniakalischer Lösung. Die Hydrierung wird vorteilhaft in Gegenwart von Palladium auf Kohle durchgeführt. Als besonders geeignet hat sich dabei der Pearlman-Katalysator, Palladiumhydroxid 20 % auf Kohle, erwiesen.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind durch Nitrierung der Verbindungen der Formel VI



(VI)

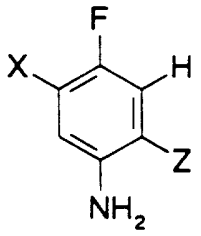
zugänglich. Als Nitrierungsmittel kommt das Gemisch aus Schwefel- und Salpetersäure zum Einsatz, aber auch das von G. Olah [Synthesis, 1087, (1992)] beschriebene System Nitroethan/Salpetersäure/Trifluormethansulfonsäure/Phosphorpentoxid. Verbindungen der Formel VI sind als Kaufware erhältlich oder bequem aus den ebenfalls käuflich erhältlichen Verbindungen der Formel VII



(VII)

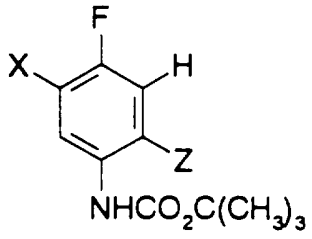
herstellbar.

Die bereits erwähnten Verbindungen der Formel V sind ebenfalls aus einer käuflichen Vorstufe (VIII) herstellbar:



(VIII)

Zunächst wird durch Umsetzen mit einem geeigneten BOC-Derivat, beispielsweise dem Pyrocarbonat, eine N-geschützte Verbindung der Formel IX hergestellt:

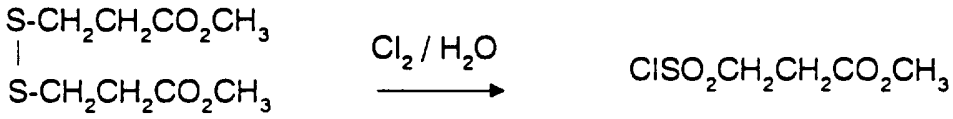


(IX)

Diese Verbindungen lassen sich bequem nach der Methode von M. Schlosser [Synlett, 360 (1992)] mit n-Butyllithium regioselektiv metallieren und dann durch Umsetzen mit Elektrophilen in Verbindungen der Formel V überführen.

Verbindungen der Formel III sind direkt als Kaufware erhältlich (z.B. $ClSO_2CF_3$, $ClSO_2CH_2CF_3$, $ClSO_2CH_2CO_2CH_3$) oder aus käuflichen Vorstufen herstellbar.

Ein einfacher Syntheseweg führt ausgehend von Disulfiddicarbonsäureestern durch Oxidation mit elementarem Chlor unter hydrolysierenden Bedingungen in hohen Ausbeuten direkt zum Sulfochlorid:



Haben die Verbindungen der allgemeinen Formel I im Sulfonamidteil eine Amidstruktur

$-SO_2(CH_2)_{1;2}$-CONH-,

dann erweist es sich häufig als bequem, zunächst eine Verbindung der Struktur

$-SO_2$-$(CH_2)_{1;2}$-COOH

herzustellen.

Die Umsetzung dieser sowie auch der weiteren gegebenenfalls im Molekül vorhandenen Säuregruppen zu den entsprechenden Amiden erfolgt nach literaturbekannten Methoden, z.B. in Gegenwart von Reagenzien wie Carbonyldiimidazol, Carbodiimid, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), (z.B. Am. Soc. 81, 890) in aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylformamid, Dioxan, Dichlormethan oder deren Gemische bei Temperaturen von -10 °C bis 100 °C, vorzugsweise -10 °C bis Raumtemperatur, innerhalb von 1 bis 24, vorzugsweise 2 bis 12 Stunden.

Die Knüpfung der Amidbindungen kann auch durch Aminolyse von aktivierten Carboxylgruppen (z.B. als gemischtes Anhydrid) erfolgen.

So erfolgt die Aminolyse von z.B. Estern in flüssiger Phase, z.B. in einem geeigneten höhersiedenden Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid. Die Reaktionstemperaturen liegen bei etwa 20 °C - 200 °C, wobei Temperaturen von 100 °C - 180 °C bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 2 Stunden und 2 Tagen, wobei Reaktionszeiten zwischen 4 Stunden und 36 Stunden bevorzugt sind.

Darüber hinaus können alle dem Fachmann bekannten Methoden zur Umwandlung von Carboxylgruppen in Amidgruppen zur Synthese der erfindungsgemäßen p-Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I herangezogen werden, so z.B. die Methode nach Krejcarek und Tucker, Biochem. Biophys. Res. Commun. 77, 581 (1977) über gemischte Anhydride.

Polyhydroxyalkylamine können vorteilhafterweise auch in geschützter Form zur Reaktion eingesetzt werden, z.B. als O-Acylderivate oder als Ketale. Dies gilt besonders dann, wenn diese Derivate bequemer und billiger herstellbar sind als die Polyhydroxylalkylamine selbst. Ein typisches Beispiel ist das 2-Amino-1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-ethanol, das Acetonid des 1-Amino-2,3,4-trihydroxybutans, hergestellt nach DE-OS 31 50 917.

Die nachträgliche Entfernung der Schutzgruppen ist problemlos und kann zum Beispiel durch Behandlung mit einem sauren Ionenaustauscher in wäßrig-ethanolischer Lösung erfolgen.

Nach Herstellung der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel I können im Molekül vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen substituiert werden.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium und Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin.

Zur Herstellung der neutralen Salze kann man beispielsweise den Säuren in wäßriger Lösung oder Suspension ein Äquivalent der gewünschten Basen zusetzen. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt oder gefriergetrocknet werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten.

Enthalten die sauren Verbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen diagnostischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Verbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder, falls erforderlich, Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methylcellulose, Lactose, Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween®, Myrj®] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur (zum Beispiel ätherischen Ölen) gemischt.

Die erfindungsgemäßen fluorhaltigen Verbindungen können vorteilhaft in der in-vivo NMR-Diagnostik, d.h. für die NMR-Bildgebung und in der NMR-Spektroskopie als Indikator verschiedener Parameter eingesetzt werden. So können unter anderem mit Hilfe der ortsaufgelösten Spektroskopie und damit gewebsspezifisch pH, pO_2, pCO_2, Temperatur, Redox-Vorgänge, Reaktionskinetik gemessen werden.

Weiterhin wurde festgestellt, daß sich die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise durch eine sehr gute Verträglichkeit auszeichnen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel werden vorzugsweise in einer Konzentration von 1 µMol - 1 Mol/l hergestellt. Sie werden in der Regel in Mengen von 0,005 - 20 mMol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,05 - 5 mMol/kg Körpergewicht, dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Diagnostika für die NMR-Tomographie und -Spektroskopie. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im Vergleich zu den strukturell nächstliegenden Verbindungen des Standes der Technik deutlich schlankere Signale für das Meßfluoratom, so daß mit einer geringeren Dosierung ein gleich-intensives Signal erhalten wird. So weist beispielsweise die Verbindung des Beispiels 2 eine um 12 %, die des Beispiels 6 eine um 25 % geringere Linienbreite im Vergleich zur strukturell naheliegenden Verbindung des Standes der Technik (Verbindung des Beispiels 2 mit Y in der Bedeutung von Wasserstoff) auf, was im Falle von Beispiel 6 zu einer fast 50 %igen Signalsteigerung führt.

Die gute Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch Körperflüssigkeit auszugleichen, das heißt NMR-Diagnostika müssen 100 - 1000fach besser wasserlöslich sein als die in der in-vitro NMR-Spektroskopie verwendeten Mittel.

Die biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegenüber dem Stand der Technik deutlich besser: so weist beispielsweise die Verbindung des Beispiels 2 eine um 50 % höhere Verträglichkeit als die strukturell nächstliegende vorbekannte Verbindung (Verbindung des Beispiels 2 mit Y in der Bedeutung von Wasserstoff) auf. Eine gleich hohe (unerwünschte) Histaminfreisetzung wird mit der Verbindung des Beispiels 2 erst mit der 30fachen Dosierung der oben genannten vorbekannten Vergleichssubstanz beobachtet.

Die gute Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen erlaubt die Prüfung und NMR-spektroskopische Vermessung des pH-Wertes im lebenden Organismus. Hierbei ermöglicht eine Gabe von 10 µmol/kg bis 10 mmol/kg Körpergewicht eine problemlose Bestimmung der Veränderung der chemischen Verschiebung des ^{19}F-Signals im Verhältnis zum Referenzsignal (z.B. einer intramolekularen CF_3-Gruppe) und damit des pH-Wertes. Die applizierte Lösung verteilt sich rasch im Organismus und ist somit in der Lage, Bereiche unterschiedlichen pH-Wertes nachzuweisen. Durch eine entsprechende Dosierung kann darüber hinaus eine Veränderung des pH-Wertes und damit gegebenenfalls ein therapeutischer Effekt bewirkt werden.

Um kleine Änderungen des pH-Wertes aufzeigen zu können, sind die Verbindungen von Vorteil, deren pK-Wert in der Nähe des biologischen bzw. pathologischen pH-Wertes des interessierenden Gewebes ist. In der Regel sind diejenigen Verbindungen von besonderem Interesse, deren pK-Wert zwischen 2 und 9, vorzugsweise zwischen 6 und 8, liegt. Verbindungen, die den pH-Wert des Magen-Darm-Traktes aufzeigen, haben vorteilhafterweise einen pK zwischen 2 und 8. Da die größte Genauigkeit der pH-Bestimmung im Bereich der größten Veränderung der chemischen Verschiebung pro Einheit, also beim pK-Wert der jeweiligen Verbindung, vorliegt, ist eine sehr gute Analyse biologischer Vorgänge möglich. So liegt der pH-Wert des Blutes bei etwa 7,2 - 7,4; pathologische Bereiche können einen veränderten pH-Wert haben, der z.B. bis auf 4,0 oder niedriger sinken kann.

Für die Darstellung der Nierenfunktion bzw. Analyse des Primär- und Sekundärharns sind Verbindungen mit einem pK-Wert zwischen 5 und 7 von Vorteil, da der pH-Wert des Urins in der Regel unter dem des Blutes liegt. Für die Bestimmung des intragastralen pH-Wertes sind die Verbindungen von Vorteil, die eine Veränderung der chemischen Verschiebung zwischen pH 2 und 6 am deutlichsten zeigen, da der pH-Wert des Magensaftes zwischen fast 1 und 7 stark schwanken kann.

Durch die Verwendung der sehr gut verträglichen neuartigen fluorierten Meßsonden ist es somit möglich geworden, in kleineren Volumina (z.B. 10 ccm) ortsaufgelöste Spektroskopie durchzuführen und physiologisch wichtige Parameter, wie z.B. den pH-Wert, präzise in kurzer Meßzeit ohne Störung bzw. Überlagerung durch andere Moleküle zu bestimmen.

Für ein in-vivo Imaging (NMR-Bildgebung) sind die genannten Verbindungen ebenfalls geeignet. Hierbei werden nicht nur die Informationen der veränderten chemischen Verschiebung bildlich dargestellt, sondern es werden die lokalen Konzentrationen der fluorierten Verbindungen durch die in der MRI üblichen Aufnahmesequenzen in einem Imaging wiedergegeben. Der Vorteil des ^{19}F-Imaging gegenüber der ^{1}H-Tomographie beruht darin, daß die Verteilung des Pharmakons direkt ohne Überlagerung durch störende Strukturen dargestellt werden kann.

So gelingt z.B. eine hervorragende Kontrastierung des renalen Ausscheidungssystems (Niere, Urether, Blase) nach intravenöser Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen, welche in einer Dosis von 5 µmol/kg bis 20 mmol/kg, vorzugsweise von 0,1 mmol/kg bis 5 mmol/kg, appliziert werden. Hierbei wurde überraschenderweise auch gefunden, daß die zusätzliche Injektion einer paramagnetischen Verbindung (z.B. GdDTPA/Dimeglumin) in einer Dosis von 1 µmol/kg bis 2 mmol/kg, vorzugsweise von 50 µmol/kg bis 500 µmol/kg, zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität führt.

Gekoppelt an Makromoleküle, zum Beispiel monoklonale Antikörper, können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch Verwendung als organ- und tumorspezifische Therapeutika und Diagnostika finden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch gegen alle bakteriellen Infektionen, die chemotherapeutisch mit Sulfonamiden zu behandeln sind, einzusetzen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes:

Beispiel 1

2-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfonyl}-essigsäure

a) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethyl-phenylessigsäure

Unter Eisbadkühlung werden 6,33 g (100,62 mmol) rauchende Salpetersäure (100%) und 25,80 g (91,44 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gemischt. Zu dieser Mischung gibt man 200 ml Nitroethan und 12,93 g (91,44 mmol) Phosphorpentoxid. Unter Kühlung werden nun 20,31 g (91,44 mmol) 2-Fluor-6-trifluormethylphenyl-essigsäure, in 40 ml Nitroethan suspendiert, zugetropft. Man rührt 1 Stunde bei 0 °C und läßt dann auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt kein Ausgangsmaterial mehr. Die Suspension wird auf 350 ml gekühlte, gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Dann wird mit 4N Salzsäure angesäuert, fünfmal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether/Pentan kristallisiert.

Ausbeute: 16,81 g (68,8 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 180,3 °C

Elementaranalyse: $C_9H_5F_4NO_4$
ber.: C 40,47 H 1,89 F 28,45 N 5,24
gef.: C 40,55 H 1,93 F 28,40 N 5,30

b) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethylphenylessigsäure-N-(5-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-yl)-amid

In 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 6,0 g (22,46 mmol) der unter Beispiel 1a) hergestellten Säure gelöst. Unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß werden nun 3,64 g (22,46 mmol) 1,1-Carbonyldiimidazol zugegeben. Man läßt 1 Stunde nachrühren und gibt dann 3,64 g (22,46 mmol) gepulvertes 5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-ol dazu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt

dann im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Essigester auf, wäscht mit 10 % Zitronensäurelösung, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung sowie Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Substanz wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dienen Gemische aus Essigester und Ethanol. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 8,44 g (91,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{18}F_4N_2O_6$

ber.:	46,84	H 4,42	F 18,52	N 6,83
gef.:	46,74	H 4,50	F 18,63	N 6,78

c) 6-Fluor-2-trifluormethyl-3-nitro-phenylessigsäure-N-(6-acetoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid

In eine Mischung aus 2,6 ml (27,6 mmol) Acetanhydrid und 100 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rühren und Kühlung das Gemisch aus 9,54 g (23,26 mmol) des unter 1b) hergestellten Amids, 6 ml (74,2 mmol) trockenem Pyridin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin in 20 ml trockenem Tetrahydropyran getropft. Man läßt nach beendeter Zugabe 1 Stunde nachrühren, gibt dann 10 ml Ethanol dazu, läßt 30 Minuten nachrühren, engt dann im Vakuum zur Trockne ein, nimmt Essigester auf und wäscht mit 10 % Zitronensäure, danach mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird kristallin erhalten.

Ausbeute: 9,40 g (89,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{18}H_{20}F_4N_2O_7$

ber.:	47,79	N 4,46	F 16,80	N 6,19
gef.:	47,77	N 4,34	F 16,71	N 6,15

d) 3-Amino-6-fluor-2-trifluormethyl-phenylessigsäure-N-(6-acetoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid

In 350 ml Ethanol werden 10,00 g (22,11 mmol) der unter Beispiel 1 c) hergestellten Nitroverbindung gelöst und mit 0,8 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man evakuiert bis kein Schäumen mehr erfolgt, belüftet mit Wasserstoff und hydriert bis zur Aufnahme von 1485 ml (66,3 mmol) Wasserstoff. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol nach und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 8,82 g (94,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{18}H_{22}F_4N_2O_5$
ber.: C 50,53 H 5,30 F 19,98 N 7,34
gef.: C 50,41 H 5,37 F 20,09 N 7,41

e) 2-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(6-acetoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]-sulfamoyl}-essigsäuremethylester

In 120 ml Dichlormethan werden 9,34 g (22,11 mmol) der unter 1d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Man gibt 24 ml absolutes Pyridin sowie 100 mg 4-Dimethylaminopyridin dazu und kühlt auf 0 °C ab. Unter Kühlung werden nun 4,06 g (22,11 mmol) Chlorsulfonylessigsäuremethylester in 10 ml Dichlormethan gelöst zugetropft. Man läßt 1 Stunde bei 0 °C rühren, danach über Nacht bei Raumtemperatur. Man verdünnt mit Dichlormethan, wäscht mit 10 % Zitronensäurelösung, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung sowie Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die Titelverbindung kristallisiert aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 7,66 g (62,0 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 172-74 °C

Elementaranalyse: $C_{21}H_{26}F_4N_2O_9S$
ber.: C 45,16 H 4,69 F 13,61 N 5,02 S 5,74
gef.: C 45,17 H 4,58 F 13,77 N 4,93 S 5,50

f) 2-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl}-essigsäure

In 50 ml Ethanol werden 6,70 g (12 mmol) der unter Beispiel 1e) hergestellten Verbindung suspendiert. Man versetzt mit 18 ml (36 mmol) 2 N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand wird in Ethanol/Wasser gelöst, mit 34 ml Ionenaustauscher H^+ versetzt und kurz gerührt. Die Lösung zeigt einen pH-Wert von 4. Man filtriert vom Austauscher, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum ein. Man nimmt in destilliertem Wasser auf, versetzt erneut mit saurem Ionenaustauscher und erwärmt auf dem Wasserbad. Man läßt dann über Nacht bei Raumtemperatur rühren, filtriert vom Austauscher ab, wäscht gut mit destilliertem Wasser nach und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung. Die Titelverbindung ist ein Schaum.

Ausbeute: 5,39 g (97,1 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{18}F_4N_2O_8S$

ber.:	C 38,97	H 3,92	F 16,43	N 6,06	S 6,93
gef.:	C 39,12	H 3,98	F 16,29	N 6,00	S 6,90

Beispiel 2

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxy-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäure

a) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(6-acetoxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäuremethylester

In 120 ml Dichlormethan werden in Analogie zu Beispiel 1e) 7,60 g (22,11 mmol) der unter 1d) hergestellten Aminoverbindung mit 24 ml abolutem Pyridin, 100 mg 4-Dimethylaminopyridin sowie 4,13 g (22,11 mmol) 3-Chlorsulfonylpropionsäuremethylester umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält die Titelverbindung kristallin aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 7,99 g (63,1 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 146-148 °C

Elementaranalyse: $C_{22}H_{28}F_4N_2O_9S$

ber.:	C 46,15	H 4,93	F 13,27	N 4,89	S 5,60
gef.:	C 46,22	H 4,98	F 13,22	N 4,96	S 5,52

b) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxy-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäure

In 100 ml Ethanol werden 5,73 g (10 mmol) der unter 2a) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 15 ml 2N (30 mmol) Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Dann gibt man 25 ml Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml, 37,5 mmol) dazu und erwärmt 90 Minuten auf 60 - 70 °C unter Rühren. Es ist kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Man filtriert vom Austauscher, wäscht mit Wasser nach, engt im Vakuum zu einem Sirup ein und nimmt erneut in destilliertem Wasser auf. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung als hygroskopischer Schaum erhalten.

Ausbeute: 4,40 g (92,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{20}F_4N_2O_8S$

ber.:	C 40,34	H 4,23	F 15,95	N 5,88	S 6,73
gef.:	C 40,40	H 4,29	F 16,01	N 5,94	S 6,68

Beispiel 3

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-carbamoylmethyl]-sulfamoyl}-propionsäure

a) 2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylacetamid

In 150 ml Ethanol werden 20 g (98,5 mmol) 2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylacetonitril gelöst. Man stellt mit Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 und erwärmt auf 40 °C. Dann tropft man 15 ml (132,3 mmol) Wasserstoffperoxid (30 %), verdünnt mit 25 ml Wasser zu, und hält durch gleichzeitige Zugabe von Natronlauge den

pH-Wert zwischen 9 - 10. Unter Schäumen fällt ein Feststoff aus. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 30 Minuten nach, läßt abkühlen, saugt vom Feststoff ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet ihn im Vakuum. Die Titelverbindung wird in kristalliner Form erhalten.

Ausbeute: 12,64 g (58,0 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 172-174 °C

Elementaranalyse: $C_9H_7F_4NO$
ber.: C 48,88 H 3,19 F 34,36 N 6,33
gef.: C 49,01 H 3,25 F 34,40 N 6,30

b) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethyl-phenylacetamid

In 60 ml Nitroethan werden unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß 1,37 ml (33,3 mmol) rauchende Salpetersäure (100 %) und 10 g (66,7 mmol) Trifluormethansulfonsäure gegeben. Zu dieser Mischung gibt man dann noch 14,22 g (100,05 mmol) Phosphorpentoxid. Unter weiterer Kühlung wird nun das unter Beispiel 3 a) hergestellte Amid (7,36 g 33,3 mmol) anteilweise zugegeben. Man läßt über das Wochenende bei Raumtemperatur nachrühren. Man kühlt erneut auf 0 °C und gibt Eis/Eiswasser dazu. Dann verdünnt man mit Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und danach mit Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und erhält die Titelverbindung als Feststoff.

Ausbeute: 5,91 g (66,7 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_9H_6F_4N_2O_3$
ber.: C 40,62 H 2,27 F 34,36 N 6,33
gef.: C 40,71 H 2,33 F 34,31 N 6,40

c) 3-Amino-6-fluor-2-trifluormethyl-phenylacetamid

In 250 ml Ethanol werden 5,32 g (20 mmol) der unter 3b) hergestellten Nitroverbindung sowie 0,40 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) gegeben. Man evakuiert und belüftet, wenn das Schäumen nachläßt, mit Wasserstoff. Man hydriert bis zur Aufnahme von 1344 ml (60 mmol) Wasserstoff. Dann saugt man vom Katalysator ab, wäscht diesen gut mit Ethanol nach und engt die vereinigten Lösungen im Vakuum ein. Die Titelverbindung wird als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4,55 g (96,3 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_9H_8F_4N_2O$

ber.:	C 45,77	H 3,41	F 32,18	N 11,86
gef.:	C 45,70	H 3,49	F 32,25	N 11,91

d) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-carbamoylmethyl]-sulfamoyl}-propionsäuremethylester

In 100 ml Dichlormethan werden 2,36 g (10 mmol) der unter Beispiel 3 c) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Man gibt dann 12 ml trockenes Pyridin, sowie eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin dazu. Unter Kühlung tropft man nun 2,05 g (11 mmol) 3-Chlorsulfonylpropionsäuremethylester dazu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man schüttelt dann mit 2N Salzsäure aus, wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung nach trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten, der zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert wird. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Ethanol.

Ausbeute: 2,50 g (64,7 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{14}F_4N_2O_5S$

ber.:	C 40,42	H 3,65	F 19,67	N 7,25	S 8,30
gef.:	C 40,34	H 3,70	F 19,77	N 7,31	S 8,24

e) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-carbamoylmethyl]-sulfamoyl}-propionsäure

In 100 ml Ethanol werden 3,86 (10 mmol) des unter Beispiel 3 d) hergestellten Esters gelöst. Zu der Lösung gibt man 10 ml (20 mmol) 2N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt kein Ausgangsmaterial mehr. Man stellt mit saurem Ionenaustauscher einen pH-Wert von 4 ein, saugt vom Harz ab, wäscht mit Wasser gut nach und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird erneuert, in destillertem Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Die Titelverbindung wird als hygroskopischer Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,45 g (92,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{12}F_4N_2O_5S$

ber.:	C 38,71	H 3,25	F 20,41	N 7,52	S 8,61
gef.:	C 38,79	H 3,33	F 20,34	N 7,60	S 8,54

Beispiel 4

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-carboxymethyl]-sulfamoyl}-propionsäure

a) 2-Fluor-6-trifluormethyl-phenylessigsäuremethylester

In 100 ml Methanol werden 4 ml konzentrierter Salzsäure und 10 g (49,2 mmol) 2-Fluor-6-trifluormethylphenylessigsäurenitril gelöst. Man kocht dann 3 Stunden am Rückfluß, engt im Vakuum auf ein Drittel ein, kühlt ab und verdünnt mit 300 ml Dichlormethan. Man schüttelt dann mit Wasser und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum ein. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.

Ausbeute: 10,41 g (89,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{10}H_8F_4N_2O_2$

ber.:	C 50,86	H 3,41	F 32,18	
gef.:	C 50,92	H 3,45	F 32,09	

b) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethyl-3-nitro-phenylessigsäuremethylester

In 40 ml Nitroethan werden unter Rühren und Kühlung 1,37 ml (33,3 mmol) rauchende Salpetersäure (100 %) und 10 g (33,3 mmol) Trifluormethansulfonsäure sowie 14,22 g (100,05 mmol) Phosphorpentoxid gegeben. Dann tropft man den unter Beispiel 4a) hergestellten Ester in 10 ml Nitroethan gelöst langsam dazu und läßt 60 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man kühlt nun auf 0 °C und gibt Eis/Eiswasser dazu, versetzt mit Dichlormethan und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 64,25 g (64,25 g % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{10}H_7F_4NO_4$
ber.: C 42,72 H 2,51 F 27,03 N 4,98
gef.: C 42,78 H 2,55 F 27,00 N 5,04

c) 3-Amino-6-fluor-2-trifluormethyl-phenylessigsäuremethylester

In 40 ml Eisessig werden 6,8 g (30 mmol) Zinn-(II)-chlorid, Dihydrat, unter Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen entsteht eine feine Suspension. In diese tropft man die unter Beispiel 4b) erhaltene Nitroverbindung 2,81 g (10 mmol) gelöst in 10 ml Eisessig. Nach kurzem Nachrühren wird ein Dünnschichtchromatogramm angefertigt. Es zeigt, daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist und daß nur ein Produkt entstanden war. Die klare gelbe Lösung wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, die Lösung wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 2,21 g (88,0 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{10}H_9F_4NO_2$
ber.: C 47,82 H 3,61 F 30,25 N 5,58
gef.: C 47,78 H 3,66 F 30,30 N 5,62

d) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäuremethylester]-sulfonyl}-propionsäuremethylester

In 50 ml Dichlormethan und 9 ml trockenem Pyridin werden 2,51 g (10 mmol) der unter Beispiel 4c) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Man kühlt auf -5 °C ab und tropft dann 1,87 g (10 mmol) 3-Chlorsulfonylpropionsäuremethylester, gelöst in 10 ml Dichlormethan dazu. Man läßt auftauen und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Dann verdünnt man mit Dichlormethan, wäscht mit 2N Salzsäure sowie gesättigter Natriumbicarbonatlösung nach, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 2,56 g (63,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{14}H_{15}F_4NO_6S$

ber.:	C 41,90	H 3,77	F 18,94	N 3,49	S 7,99
gef.:	C 41,98	H 3,86	F 18,98	N 3,52	S 7,92

e) 3-[N-(4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure)-sulfamoyl]-propionsäure

In 10 ml Ethanol werden 1,99 g (5 mmol) der unter Beispiel 4 d) erhaltenen Verbindung gelöst. Man versetzt mit 10 ml (20 mmol) 2N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Gemäß Dünnschichtchromatogramm ist kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Man engt im Vakuum weitgehend ein, nimmt in destilliertem Wasser auf, versetzt die Lösung mit Ionenaustauscher H^+ bis der pH-Wert auf 4 gesunken ist, saugt vom Austauscher ab, wäscht gut mit Wasser nach und engt im Vakuum weitgehend ein. Man verdünnt erneut mit Wasser und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung. Die Substanz wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 1,71 g (91,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{11}F_4NO_6S$

ber.:	C 38,61	H 2,97	F 20,36	N 3,75	S 8,59
gef.:	C 38,72	H 3,06	F 20,42	N 3,80	S 8,63

Beispiel 5

N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]}-trifluormethylsulfonamid

a) 2-Fluor-phenyl-1,3-bis(essigsäuremethylester)

In 100 ml Methanol werden 20 g (114,8 mmol) 2-Fluorphenyl-1,3-bis(essigsäurenitril) gelöst. Nach Zugabe von 5 ml (275,6 mmol) Wasser kühlt man auf -10 °C und leitet Salzsäuregas bis zur Sättigung ein. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Dann wird 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Essigsäureethylester auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.

Ausbeute: 26,45 g (95,9 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 58,6 °C

Elementaranalyse: $C_{12}H_{13}FO_4$
ber.: C 60,00 H 5,45 F 7,91
gef.: C 59,84 H 5,37 F 8,12

b) 2-Fluor-phenyl-1,3-bis(essigsäure)

In 460 ml Dioxan werden 37,33 g (155,39 mmol) des unter Beispiel 5a) hergestellten Diesters gelöst. Man gibt 163,2 ml (326,4 mmol) 2N Natronlauge dazu und erwärmt kurz. Man läßt über Nacht rühren, engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Wasser auf und säuert mit 2N Salzsäure an. Man nimmt in Essigester auf, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung als weiße Kristalle.

Ausbeute: 28,64 g (86,9 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 177,5 °C

Elementaranalyse: $C_{10}H_9FO_4S$
ber.: C 56,61 H 4,28 F 8,95
gef.: C 56,47 H 4,42 F 8,77

c) 2-Fluor-5-nitrophenyl-1,3-bis(essigsäure)

In eine Mischung aus 78 ml konzentrierter Schwefelsäure und 10,16 ml 65 % Salpetersäure werden unter Kühlung 28,05 g (134,32 mmol) der unter Beispiel 5b) erhaltenen Säure gegeben. Man läßt 3 Stunden nachrühren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt vollständige Umsetzung. Man gießt den Ansatz auf Eis/Wasser, versetzt mit Natriumchlorid und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Man erhält die Titelverbindung in kristalliner Form. Die Umkristallisation erfolgt aus Essigester/Hexan.

Ausbeute: 33,99 g (98,4 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 182 °C

Elementaranalyse: $C_{10}H_8FNO_6$

ber.:	C 46,70	H 3,14	F 7,39	N 5,45
gef.:	C 46,64	H 3,18	F 7,44	N 5,61

d) 2-Fluor-5-nitrophenyl-1,3-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]

In 150 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 5,14 g (20 mmol) der unter Beispiel 5 c) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt unter Kühlung mit 8,24 g (20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, läßt 30 Minuten rühren und gibt dann das 5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-ol dazu. Man läßt 24 Stunden rühren, saugt ab, engt das Filtrat im Vakuum ein, nimmt in Dichlormethan auf, wäscht mit kalter 10 % Zitronensäurelösung, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 8,08 g (74,3 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 190,7 °C Ethanol/Hexan

Elementaranalyse: $C_{24}H_{34}FN_3O_{10}$

ber.:	C 53,03	H 6,30	F 3,50	N 7,73
gef.:	C 53,14	H 6,38	F 3,55	N 7,67

e) 5-Amino-2-fluor-phenyl-1,3-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]

In 200 ml Ethanol werden 5,44 g (10 mmol) der unter Beispiel 5 d) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, c) dazu, evakuiert bis das Schäumen aufhört, belüftet mit Wasserstoff und hydriert bis zur Aufnahme von 672 ml (30 mmol) Wasserstoff. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht ihn mit Ethanol nach und engt die vereinigten Lösungen im Vakuum ein. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 4,96 g (96,5 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{24}H_{36}FN_3O_8S$

ber.:	C 56,13	H 7,07	F 3,70	N 8,18
gef.:	C 56,23	H 7,14	F 3,76	N 8,12

f) N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]}-trifluormethylsulfonamid

In einer Mischung aus 30 ml Dichlormethan und 9,8 ml trockenem Pyridin werden 5,14 g (10 mmol) der unter Beispiel 5e) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Man kühlt auf -5 °C und tropft dann 1,69 g (10 mmol) Trifluormethansulfonsäurechlorid gelöst in 10 ml Dichlormethan zu. Man läßt 2 Stunden bei der tiefen Temperatur rühren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt dann kein Ausgangsmaterial mehr. Man verdünnt mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 4,42 g (68,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{25}H_{35}F_4N_3O_{10}S$

ber.:	C 46,51	H 5,46	F 11,77	N 6,51	S 4,97
gef.:	C 46,60	H 5,51	F 11,83	N 6,44	S 5,06

g) N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl-amid]}-trifluormethylsulfonamid

In 100 ml Ethanol werden 6,46 g (10 mmol) der unter Beispiel 5 f) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 15 ml (30 mmol) 2N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Dann gibt man 25 ml (37,5 mmol) Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml) hinzu und läßt eine halbe Stunde nachrühren. Man saugt vom Austauscher ab, wäscht diesen gut mit Wasser nach und engt die vereinigten Lösungen im Vakuum ein. Man nimmt in destilliertem Wasser auf und gewinnt das Produkt durch Gefriertrocknung. Die Titelverbindung wird als hygroskopischer Schaum erhalten.

Ausbeute: 4,94 g (87,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{19}H_{27}F_4N_3O_{10}S$

ber.:	C 40,36	H 4,81	F 13,44	N 7,43	S 5,67
gef.:	C 40,44	H 4,87	F 13,51	N 7,37	S 5,60

Beispiel 6

N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl-amid]}-2,2,2-trifluorethylsulfonamid

a) N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]}-2,2,2-trifluormethylsulfonamid

In Analogie zu Beispiel 5 f) werden 5,14 g (10 mmol) der unter Beispiel 5 e) hergestellten Aminoverbindung in einer Mischung aus 30 ml Dichlormethan und 9,8 ml trockenem Pyridin mit 1,83 g (10 mmol) 2-Chlorsulfonyl-1,1,1-trifluorethan umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält die Titelverbindung als Schaum.

Ausbeute: 4,80 g (72,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{37}F_4N_3O_{10}S$

ber.:	C 47,34	H 5,65	F 11,52	N 6,37	S 4,86
gef.:	C 47,43	H 5,71	F 11,59	N 6,41	S 4,82

b) N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]}-2,2,2-trifluorethylsulfonamid

In Analogie zu Beispiel 5 g) werden 3,30 g (5 mmol) der unter Beispiel 6 a) hergestellten Verbindung in 50 ml Ethanol gelöst, mit 8 ml (16 mmol) 2 N Natronlauge verseift und mit 15 ml Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml) in die Schutzgruppenfreie Verbindung überführt. Die Titelverbindung wird durch Gefriertrocknung als hygroskopischer Schaum erhalten

Ausbeute: 2,54 g (87,7 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{29}F_4N_3O_{10}S$

ber.:	C 41,45	H 5,04	F 13,11	N 7,25	S 5,53
gef.:	C 41,40	H 5,10	F 13,19	N 7,18	S 5,61

Beispiel 7

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)]-sulfamoyl}-propionsäure

a) 4-Fluor-2-trifluormethyl-N-tert.-butoxycarbonyl-anilin

In 200 ml trockenem Tetrahydrofruan werden 17,91 g (100 mmol) 4-Fluor-2-trifluormethyl-anilin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man die Lösung von 43,65 g (200 mmol) Bis(tert.-butoxy)-dicarbonat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran dazu. Man läßt über Nacht rühren, engt dann im Vakuum ein und erhält das 4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl-(tert.-butoxycarbonyl)-imid. Die Verbindung wird durch Umkristallisation aus Diethylether/Hexan gereinigt
(Schmelzpunkt: 88 - 90 °C).

Man nimmt sie in 250 ml Acetonitril auf, versetzt mit einer katalytischen Menge Magnesiumperchlorat und erwärmt 3 Stunden auf 50 °C. Man engt im Vakuum ein, nimmt in Diethylether auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Feststoff erhalten.

Ausbeute: 25,89 g (92,7 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 61 - 62 °C

Elementaranaly. ε: $C_{12}H_{13}F_4NO_2$
ber.: C 51,62 H 4,69 F 27,22 N 5,02
gef.: C 51,56 H 4,74 F 27,17 N 5,13

b) 2-(3-Benzyloxy-2-hydroxy)-propyl-6-tert.-butoxy-carbonylamino-3-fluor-benzotriflurid

In 40 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 1,149 g (9,9 mmol) N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin gelöst und unter Argon auf -70 °C abgekühlt. Dann tropft man bei dieser Temperatur 12,0 ml (20,4 mmol) 1,70 N n Butyllithium dazu und rührt 30 Minuten nach. Man löst die unter Beispiel 7a) hergestellte Verbindung (2,51 g, 9 mmol) in 5 ml Tetrahydrofuran und tropft sie ebenfalls bei der tiefen Temperatur zu. Nach 3 Stunden tropft man die Lösung von 1,869 g (11,4 mmol) Benzylglycidether in 5 ml Tetrahydrofuran bei -65 bis -70 °C zu und läßt 1 Stunde bei -70 °C und dann über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Man gießt dann in ein Gemisch aus Ether und gesättigter Kochsalzlösung, rührt gut durch und trennt die organische Phase ab. Man trocknet sie über Natriumsulfat engt sie im Vakuum ein und reinigt die Substanz durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 3,30 g (82,7 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{22}H_{25}F_4NO_4$
ber.: C 59,59 H 5,68 F 17,14 N 3,16
gef.: C 59,66 H 5,75 F 17,21 N 3,12

c) 2-(3-Benzyloxy-2-acetoxy)-propyl-6-tert.-butoxy-carbonylamino-3-fluor-benzotriflurid

In 100 ml Dichlormethan werden 8,87 g (20 mmol) der unter Beispiel 7 b) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin sowie 1,582 g (20 mmol) Pyridin dazu und tropft dann unter Rühren und Kühlung 1,57 g (20 mmol) Acetylchlorid in 10 ml Dichlormethan dazu. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, verteilt zwischen Wasser und Dichlormethan, wäscht die organische Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natrium sulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 8,96 g (92,3 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{24}H_{27}F_4NO_5$
ber.: C 59,38 H 5,61 F 15,65 N 2,89
gef.: C 59,51 H 5,68 F 15,70 N 2,86

d) 6-Amino-2-(3-benzyloxy-2-acetoxy)-propyl-3-fluor-benzotrifluorid

In 100 ml Dichlormethan werden 4,86 g (10 mmol) der unter Beispiel 7 c) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann 1 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan dazu, läßt 5 Minuten nachrühren und versetzt dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, bis die Lösung alkalisch reagiert. Man trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 3,48 g (90,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{19}H_{19}F_4NO_3$
ber.: C 59,22 H 4,97 F 19,72 N 3,63
gef.: C 59,33 H 5,06 F 19,73 N 3,69

e) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2-acetoxy-3-benzyloxy-propyl)-sulfamoyl}-propionsäuremethylester

In Analogie zu Beispiel 1 e) werden 3,85 g (10 mmol) der unter Beispiel 7 d) hergestellten Aminoverbindung in 60 ml Dichlormethan gelöst und in Gegenwart von 0,791 g (10 mmol) trockenem Pyridin mit 1,866 g 3-Chlorsulfonylpropinsäuremethylester umgesetzt und in analoger Weise aufgearbeitet. Man reinigt die Titelverbindung durch Chromatographie an Kieselgel, wobei ein Gemisch aus Essigester und Hexan als Elutionsmittel dient. Die Titelverbindung wird als amorpher Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,35 g (62,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{23}H_{25}F_4NO_7S$
ber.: C 51,59 H 4,71 F 14,19 N 2,62 S 5,99
gef.: C 51,69 H 4,76 F 14,25 N 2,65 S 6,08

f) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2,3-dihydroxy-propyl)]-sulfamoyl}-propionsäure

In Analogie zu Beispiel 1 g) werden 5,36 g (10 mmol) der unter Beispiel 7 e) hergestellten Verbindung in Ethanol gelöst, mit 15 ml (30 mmol) 2N Natronlauge versetzt, kurz auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt dann mit 20 ml (40 mmol) Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml), rührt eine halbe Stunde, saugt vom Austauscher ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol aufgenommen, mit 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, c) versetzt und bis zur Aufnahme von 224 ml (10 mmol) Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in destilliertem Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Die Titelverbindung wird als hygroskopischer Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,14 g (80,7 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{15}F_4NO_6S$

ber.:	C 41,11	H 3,88	F 19,52	N 3,60	S 8,24
gef.:	C 40,04	H 3,93	F 19,61	N 3,66	S 8,17

Beispiel 8

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2-hydroxy-1-methoxy-ethyl]-sulfamoyl}-propionsäure

a) 3-Fluor-2-(1-hydroxy-2-methoxy)-ethyl-benzoesäure-trifluorid

In Analogie zu Beispiel 7 b) werden 3,28 g (20 mmol) 3-Fluor-benzotrifluorid in 35 ml trockenem Tetrahydrofuran in Gegenwart von 2,56 g (22,0 mmol) N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin mit 28,5 ml (45,60 mmol) 1,6 N n Butyllithium in Hexan und danach mit 1,73 g (23,3 mmol) trockenem methanolfreiem Methoxyacetaldehyd in 10 ml Tetrahydrofuran umgesetzt. Man arbeitet analog Beispiel 7 b) auf, und erhält nach Chromatographie an Kieselgel, bei der eine Mischung aus Essigester und Hexan als Elutionsmittel verwendet wird, die Titelverbindung als amorphen Schaum.

Ausbeute: 2,73 g (57,2 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{10}F_4O_2$
ber.: C 50,43 H 4,23 F 31,91
gef.: C 50,52 H 4,31 F 31,86

b) 2-(2-Acetoxy-1-methoxy)-ethyl-3-fluor-benzoesäuretrifluorid

15 mmol der unter Beispiel 8a) hergestellten Verbindung werden in 60 ml Dichlormethan gelöst. Man gibt 1,19 g (15 mmol) trockenes Pyridin sowie eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin dazu und tropft dann unter Kühlung 1,18 g (15 mmol) Acetylchlorid in 10 ml Dichlormethan dazu. Nach Rühren über Nacht wird mit Wasser und Natriumbicarbonat gewaschen. Man trocknet die Lösung über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum zur Trockene ein. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 4,02 g (95,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{12}F_4O_3$
ber.: C 51,44 H 4,32 F 27,12
gef.: C 51,52 H 4,40 F 27,16

c) 2-(2-Acetoxy-1-methoxy)-ethyl-3-fluor-6-nitro-benzoesäuretrifluorid

In Analogie zu Beispiel 4 b) wird die unter 8 b) hergestellte Verbindung nitriert. In 40 ml Nitroethan werden 10 g (33,3 mmol) Trifluormethansulfonsäure, 1,37 ml (33,3 mmol) rauchende Salpetersäure (100 %) sowie 14,22 g (100,95 mmol) Phosphorpentoxid vorgelegt. Dazu werden dann 9,33 g (33,3 mmol) des Benzotrifluorids in 10 ml Nitroethan gegeben. Man verfährt wie unter Beispiel 4 b) beschrieben weiter. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 8,97 g (82,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{11}F_4NO_5$
ber.: C 44,32 H 3,41 F 23,37 N 4,31
gef.: C 44,26 H 3,45 F 23,46 N 4,35

d) 6-Amino-2-(2-acetoxy-1-methoxy)-ethyl-3-fluor-benzoesäuretrifluorid

In 40 ml Eisessig werden 6,8 g Zinn(II)-chlorid, Dihydrat warm gelöst. Man kühlt auf Raumtemperatur und tropft dann die Lösung von 3,25 g (10 mmol) der unter Beispiel 8 c) hergestellten Nitroverbindung in 10 ml Eisessig dazu. Man läßt kurz nachrühren, engt dann im Vakuum zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mit Dichlormethan. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Titelverbindung wird als dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl erhalten.

Ausbeute: 2,29 g (77,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{13}F_4NO_3$
ber.: C 48,82 H 4,44 F 25,74 N 4,74
gef.: C 48,93 H 4,49 F 25,62 N 4,77

e) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2-acetoxy-1-methoxy-ethyl]-sulfamoyl}-propionsäuremethylester

In einem Gemisch aus 50 ml Dichlormethan und 9 ml trockenem Pyridin werden 2,95 g (10 mmol) der unter Beispiel 8d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C tropft man dann die Lösung von 1,87 g (10 mmol) 3-Chlorsulfonylpropionsäuremethylester dazu. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und rührt über Nacht. Dann verdünnt man mit Dichlormethan, wäscht mit 2N Salzsäure das Pyridin aus, wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung nach, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel, wobei ein Gemisch aus Essigester und Hexan als Elutionsmittel dient. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 2,83 g (63,5 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{19}F_4NO_7S$
ber.: C 43,15 H 4,30 F 17,06 N 3,14 S 7,20
gef.: C 43,22 H 4,36 F 17,01 N 3,18 S 7,28

f) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2-hydroxy-1-methoxy-ethyl]-sulfamoyl}-propionsäure

In 100 ml Ethanol werden 4,45 g (10 mmol) der unter Beispiel 8e) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt 15 ml (30 mmol) 2N Natronlauge dazu, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Dann versetzt man mit 25 ml (37,5 mmol) Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml), rührt 30 Minuten nach, filtriert vom Austauscher ab, wäscht gut mit Wasser nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Man wiederholt das Einengen der wässrigen Lösung, nimmt dann erneut in destilliertem Wasser auf und unterwirft der Gefriertrocknung. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,00 g (84,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{15}F_4NO_6S$

ber.: C 34,00	H 4,28	F 21,51	N 3,96	S 9,08
gef.: C 34,09	H 4,36	F 21,44	N 4,00	S 9,16

Beispiel 9

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-benzoesäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäuremethylester

a) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethyl-benzoesäure

In eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 17,5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 2,5 g (12,0 mmol) 2-Fluor-6-trifluormethyl-benzoesäure werden 1,05 ml (23,3 mmol) konzentrierte Salpetersäure (65 %), die ebenfalls auf 0 °C vorgekühlt war, getropft. Man läßt 1 Stunde bei 0 °C nachrühren und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt dann in ein Gemisch aus Eis, Wasser und Dichlormethan, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige mit Dichlormethan. Die organischen Lösungen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Die Titelverbindung wird in kristalliner Form erhalten.

Ausbeute: 1,95 g (64,2 % d. Th.)
Schmelzpunkt: 190 °C

Elementaranalyse: $C_8H_3F_4NO_4$
ber.: C 37,96 H 1,19 F 30,02 N 5,53
gef.: C 38,00 H 1,25 F 30,09 N 5,60

b) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethyl-benzoesäure-bis(2-hydroxyethyl)-amid

In 100 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 2,53 g (10 mmol) der nach Beispiel 9a) hergestellten Säure gelöst. Man kühlt auf 0 °C und gibt 1,622 g (10 mmol) Carbonyldiimidazol dazu. Nach einer Stunde Rühren bei 0 °C gibt man 1,051 g (10 mmol) Diethanolamin in 3 ml Tetrahydrofuran dazu und läßt dann über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt dann im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in Dichlormethan auf, wäscht mit 2N Salzsäure, gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt dann im Vakuum zur Trockne ein. Die Reinigung der Verbindung erfolgt durch chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Ethanol. Die Titelverbindung wird als Öl erhalten.

Ausbeute: 1,58 g (76,3 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{12}F_4N_2O_5$
ber.: C 42,36 H 3,55 F 22,34 N 8,23
gef.: C 42,42 H 3,61 F 22,28 N 8,15

c) 6-Fluor-3-nitro-2-trifluormethyl-benzoesäure-bis(2-acetoxyethyl)-amid

In 100 ml Dichlormethan werden 6,81 g (20 mmol) der unter Beispiel 9c) hergestellten Verbindung gelöst und mit 3,32 g (42 mmol) trockenem Pyridin versetzt. Man kühlt auf 0 °C und tropft dann 3,30 g (42 mmol) Acetylchlorid in 20 ml Dichlormethan gelöst, zu. Nach Rühren über Nacht wäscht man die Lösung mit 2N Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt sie im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes Öl erhalten.

Ausbeute: 7,49 g (88,3 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{16}F_4N_2O_7$
ber.: C 45,29 H 3,80 F 17,91 N 6,60
gef.: C 45,22 H 3,85 F 17,99 N 6,64

d) 3-Amino-6-fluor-2-trifluormethyl-benzoesäure-bis(2-acetoxyethyl)-amid

In 200 ml Ethanol werden 8,49 g (20 mmol) der unter Beispiel 9c) beschriebenen Nitroverbindung gelöst. Man versetzt mit 0,8 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, c), evakuiert bis zum Abklingen des Schäumens, belüftet mit Wasserstoff und hydriert bis zur Aufnahme von 1344 ml (60 mmol) Wasserstoff. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gut mit Ethanol nach und engt die vereinigten Lösungen im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes Öl erhalten.

Ausbeute: 7,32 g (92,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{18}F_4N_2O_5$
ber.: C 48,74 H 4,60 F 19,27 N 7,10
gef.: C 48,86 H 4,71 F 19,40 N 7,19

e) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-benzoesäure-N-bis(2-acetoxyethyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäuremethylester

In 100 ml Dichlormethan werden 3,943 g (10 mmol) der unter Beispiel 9d) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Man gibt 0,791 g (10 mmol) trockenes Pyridin dazu, kühlt auf -5 °C und tropft dann 1,866 g (10 mmol) 3-Chlorsulfonylpropion-säuremethylester, in 10 ml Dichlormethan gelöst, dazu. Man rührt noch 1 Stunde bei der tiefen Temperatur, danach noch 12 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Verdünnen mit Dichlormethan wäscht man mit 2 N Salzsäure, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und trocknet dann über Natriumsulfat. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und unterzieht den Rückstand einer Chromatographie an Kieselgel, bei der ein Gemisch aus Essigester und Hexan als Elutionsmittel dient. Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 3,37 g (61,9 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{24}F_4N_2O_9S$

ber.:	C 44,12	H 4,44	F 13,96	N 5,15	S 5,89
gef.:	C 44,30	H 4,49	F 14,00	N 5,20	S 5,94

f) 3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-benzoesäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäure

In 100 ml Ethanol werden 5,45 g (10 mmol) der unter Beispiel 9e) dargestellten Verbindung gelöst . Man versetzt mit 25 ml (50 mmol) 2 N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß nur ein Produkt entstanden ist. Man versetzt mit 40 ml (60mmol) Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml), rührt eine halbe Stunde nach, saugt vom Austauscher ab und wäscht diesen gut mit Wasser nach. Die vereinigten Lösungen werden im Vakuum eingeengt, in Wasser aufgenommen und erneut eingeengt. Der Rückstand wird dann in destilliertem Wasser gelöst und der Gefriertrocknung unterworfen. Man erhält die Titelverbindung als hygroskopischen Schaum.

Ausbeute: 3,78 g (84,6 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{15}H_{18}F_4N_2O_7S$

ber.:	C 40,36	H 4,06	F 17,02	N 6,28	S 7,18
gef.:	C 40,40	H 4,11	F 17,13	N 6,40	S 7,11

Beispiel 10

2-{2-(N-<4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]>-sulfamoyl)-acetylamino}-2-methyl-2-trifluormethylessigsäure

a) 2-{2-(N-<4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]>-sulfamoyl)-essigsäuremethylester

In 100 ml Dichloremethan werden 5,14 g (10 mmol) der unter Beispiel 5e) hergestellten Aminoverbindung gelöst. Man kühlt auf -5 °C ab, versetzt mit 0,791 g

(10 mmol) trockenem Pyridin und tropft dann 1,726 g (10 mmol) 2-Chlorsulfonyl-essigsäuremethylester in 10 ml Dichlormethan dazu. Man rührt 1 Stunde bei der tiefen Temperatur und dann bei Raumtemperatur noch über Nacht. Man wäscht dann mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Ethanol. Die Titelverbindung wird als amorpher Schaum erhalten.

Ausbeute: 5,47 g (84,2 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{27}H_{40}FN_3O_{12}S$

ber.:	C 49,92	H 6,21	F 2,92	N 6,47	S 4,94
gef.:	C 49,98	H 6,27	F 2,96	N 6,51	S 4,90

b) 2-{2-(N-<4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]>-sulfamoyl}-essigsäure

In 80 ml Ethanol werden 6,50 g (10 mmol) der unter Beispiel 10a) hergestellten Verbindung gelöst. Man versetzt mit 10 ml (20 mmol) 2N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Dann engt man im Vakuum zur Trockne ein, nimmt in destilliertem Wasser auf und versetzt mit 13,4 ml (20,1 mmol) Ionenaustauscher H^+ (1,5 meq/ml). Man rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur, filtriert vom Austauscher, wäscht gut mit destilliertem Wasser nach und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung.

Ausbeute: 5,87 g (92,4 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{26}H_{38}FN_3O_{12}S$

ber.:	C 49,13	H 6,03	F 2,99	N 6,61	S 5,04
gef.:	C 49,08	H 6,11	F 3,06	N 6,72	S 5,10

c) 2-{2-(N-<4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(6-hydroxy-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]>-sulfamoyl)-acetylamino}-2-methyl-2-trifluormethyl-essigsäure

In 100 ml Dichlormethan werden 6,36 g (10 mmol) der unter Beispiel 10 b) hergestellten Verbindung gelöst. Man kühlt auf -5 °C ab und gibt dann 1,622 g (10 mmol) Carbonyldiimidazol dazu, läßt 1 Stunde bei der tiefen Temperatur rühren, und gibt dann unter weiterem Kühlen die Lösung von 1,571 g (10 mmol) 2-Trifluormethyl-2-amino-propionsäure [dargestellt nach H. Waternabe et al., Tetrahedron Letter 33, 4333 (1992)] sowie 1,012 g (10 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan unter Rühren dazu. Man läßt noch 1 Stunde bei der tiefen Temperatur rühren, danach weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester/Ethanol/Triethylamin. Die Titelverbindung wird als Triethylammoniumsalz eluiert. Die freie Säure wird durch Behandeln mit 8 ml (12 mmol) Ionenaustaucher H^+ (1,5 meq/ml) gewonnen.

Ausbeute: 5,28 g (68,1 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{30}H_{42}F_4N_4O_{13}S$

ber.:	C 46,51	H 5,46	F 9,81	N 7,23	S 4,14
gef.:	C 46,45	H 5,53	F 9,90	N 7,31	S 4,20

d) 2-{2-(N-<4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]>-sulfamoyl)-acetylamino}-2-methyl-2-trifluormethyl-essigsäure

In 80 ml Ethanol werden 3,874 g (5 mmol) der unter Beispiel 10c) hergestellten Säure gelöst. Man versetzt mit 5 ml Ionenaustauscher H^+ und erwärmt unter Rühren 3 Stunden auf 60 °C. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt, daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden ist. Man filtriert vom Austauscher ab, wäscht gut mit destilliertem Wasser nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Man nimmt erneut in destilliertem Wasser auf und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung. Man erhält sie als hygroskopischen Schaum.

Ausbeute: 3,26 g (93,8 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{24}H_{34}F_4N_4O_{13}S$

ber.:	C 41,50	H 4,93	F 10,94	N 8,07	S 4,62
gef.:	C 41,51	H 4,98	F 10,99	N 8,02	S 4,66

Beispiel 11

2-{2-(N-<4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl>)-acetylamino}-essigsäure

a) 2-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-amid]-sulfamoyl}-acetylamino}-essigsäure-tert.-butylester

In 50 ml Ethanol werden 5,59 g (10 mmol) der unter Beispiel 1 e) hergestellten Verbindung suspendiert. Man versetzt mit 15 ml (30 mmol) 2N Natronlauge, erwärmt kurz auf dem Wasserbad und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in destilliertem Wasser gelöst, mit Ether extrahiert, und die Lösung wird mit Ionenaustauscher H^+ auf einen pH-Wert von 4 gebracht. Man filtriert vom Austauscher ab, wäscht mit destilliertem Wasser nach und unterwirft der Gefriertrocknung. Der Rückstand wird in trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 1,31 g (10 mmol) Glycin-tert.-butylester, 1,15 g (10 mmol) Hydroxysuccinimid und 2,27 g (11 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt vom Feststoff ab, engt im Vakuum ein, nimmt in Essigsäureethylester auf und wäscht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat engt man im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Essigester und Hexan.
Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 4,32 g (67,2 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{24}H_{33}F_4N_3O_9S$

ber.:	C 46,83	H 5,40	F 12,34	N 6,83	S 5,21
gef.:	C 46,90	H 5,45	F 12,39	N 6,78	S 5,16

b) 2-{2-(N-<4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl>-acetylamino}-essigsäure

In 100 ml feuchtem Ethanol werden 6,16 g (10 mmol) der unter Beispiel 1g) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt 5 ml Ionenaustauscher H^+ dazu und erwärmt unter Rühren auf 60 - 70 °C. Nach 90 Minuten ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man saugt vom Austauscher ab, wäscht gut mit Wasser nach und engt im Vakuum zu einem viskosen Öl ein. Man nimmt in destilliertem Wasser auf und gewinnt die Titelverbindung durch Gefriertrocknung als hygroskopischen Schaum.

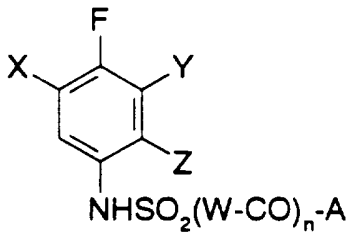
Ausbeute: 4,79 g (92,3 % d. Th.)

Elementaranalyse: $C_{17}H_{21}F_4N_3O_9S$

ber.:	C 39,31	H 4,07	F 14,63	N 8,09	S 6,17
gef.:	C 39,40	H 4,14	F 14,55	N 8,17	S 6,26

Patentansprüche

1.) Disubstituierte, eine CF_3-Grupppe enthaltende, p-Fluorbenzolsulfonamide der allgemeinen Formel I



(I),

worin

Z für eine CF_3-Gruppe oder ein Wasserstoffatom,

Y für eine C_1-C_6-Alkylgruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, eine $(CH_2)_oCOOH$- oder $(CH_2)_oCONR^1R^2$-Gruppe mit o in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1 und R^1 und R^2 unabhängig voneinander in der Bedeutung von Wasserstoff und einer gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituierten C_1-C_6-Alkylgruppe,

X für ein Wasserstoffatom oder für eine der für Y angegebenen Bedeutungen,

W für eine C_0-C_6-Alkylengruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann,

n für die Ziffern 0 oder 1,

A für die Reste -OH, OR^3, $-CF_3$, CH_2CF_3, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CR^3(CF_3)-COOH$ mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer gegebenenfalls durch 1 bis 2 Hydroxygruppe(n) substituierten gerad- oder verzweigtkettigen C_1-C_6-Alkylgruppe

steht, mit den Maßgaben, daß X für ein Wasserstoffatom steht, wenn Z eine CF_3-Gruppe bedeutet, daß X eine der für Y angegebenen Bedeutungen hat, wenn Z für ein Wasserstoffatom steht und daß gewünschtenfalls die im Molekül vorhandenen Säuregruppen in Form ihrer Amide oder in Form von Salzen mit organischen oder anorganischen Basen vorliegen.

2.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Wasserstoffatom steht und X die gleiche Bedeutung wie Y hat.

3.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Y für die Gruppen
$-CH_2COOH$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$;
$-CH(OH)-CH_2-OCH_3$, $-CON(CH_2CH_2OH)_2$,
$-CH_2CONH-CH(CH_2OH)-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2CONHCH(CH_2OH)_2$,
$-CH_2CONH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2CONH-CH_2(CH)_4-CH_2OH$
(OH)
steht.

4.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß W für die Gruppen
$-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$;
$-(CH_2)_3-$; $-(CH_2)_4-$; $-CH_2-CH(COOH)-CH_2-$; $CH_2-CH_2-O-CH_2-$
steht.

5.) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest
$-(W\text{-}CO)_n\text{-}A$ für die Gruppen
$-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOH$,
$-CH_2CONHCH_2COOH$, $-CH_2CONHC(CF_3)COOH$,



$-CH_2CONHCH(CF_3)COOH$,
steht.

6.) 2-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl}-essigsäure;

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-essigsäure-N-(1-hydroxy-2,3-dihydroxypropyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäure;

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-carbamoylmethyl]-sulfamoyl}-propionsäure;

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-carboxymethyl]-sulfamoyl}-propionsäure;

N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]}-trifluormethylsulfonamid;

N-{4-Fluorphenyl-3,5-bis[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid]}-2,2,2-trifluorethylsulfonamid;

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2,3-dihydroxypropyl)]-sulfamoyl}-propionsäure;

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-(2-hydroxy-1-methoxy)-ethyl]-sulfamoyl}-propionsäure;

3-{N-[4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-benzoesäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid]-sulfamoyl}-propionsäure;

2-{2-(N-<4-Fluorphenyl-3,5-bis-essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxy-propyl)-amid-]>-sulfamoyl)-acetylamino}-2-methyl-2-trifluormethyl-essigsäure;

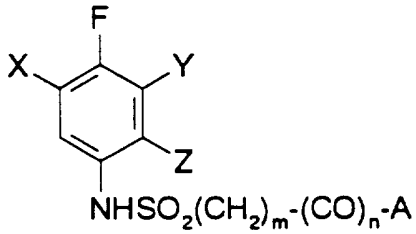
2-{2-N-<4-Fluor-2-trifluormethylphenyl-3-[essigsäure-N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-amid-]-sulfamoyl>-acetylamino}-essigsäure;

7.) Diagnostische Mittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

8.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I als NMR-Diagnostika.

9.) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur in-vivo-pH-Wert-Messung.

10.) Verfahren zur Herstellung von disubstituierten, eine CF_3-Gruppe enthaltende, p-Fluor-benzolsulfonamiden der allgemeinen Formel I



(I),

worin

Z für eine CF_3-Gruppe oder ein Wasserstoffatom,

Y für eine C_1-C_6-Alkylgruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, eine $(CH_2)_oCOOH$- oder $(CH_2)_oCONR^1R^2$-Gruppe mit o in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1 und R^1 und R^2 unabhängig voneinander in der Bedeutung von Wasserstoff und einer gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituierten C_1-C_6-Alkylgruppe,

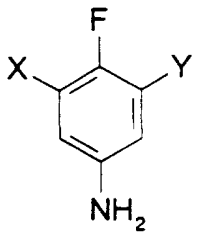
X für ein Wasserstoffatom oder für eine der für Y angegebenen Bedeutungen,

W für eine C_1-C_6-Alkylengruppe, die durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituiert oder durch 1 bis 2 Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, eine $(CH_2)_oCOOH$- oder $(CH_2)_oCONR^1R^2$-Gruppe mit o in der Bedeutung der Ziffern 0 oder 1 und R^1 und R^2 unabhängig voneinander in der Bedeutung von Wasserstoff und einer gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxygruppen substituierten C_1-C_6-Alkylgruppe,

n für die Ziffern 0 oder 1,

A für die Reste -OH, OR^3, $-CF_3$, $-NH-CR^3(CF_3)-COOH$ mit R^3 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer gegebenenfalls durch 1 bis 2 Hydroxygruppe(n) substituierten gerad- oder verzweigtkettigen C_1-C_6-Alkylgruppe

steht, mit den Maßgaben, daß X für ein Wasserstoffatom steht, wenn Z eine CF_3-Gruppe bedeutet, daß X eine der für Y angegebenen Bedeutungen hat, wenn Z für ein Wasserstoffatom steht und daß gewünschtenfalls die im Molekül vorhandenen Säuregruppen in Form ihrer Amide oder in Form von Salzen mit organischen oder anorganischen Basen vorliegen,
dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II),

worin
Y und X die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die in ihnen gegebenenfalls enthaltenen Hydroxy- und Carboxygruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

$$ClSO_2(W\text{-}CO)_n\text{-}A \qquad (III),$$

worin
W, n und A die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die in A gegebenenfalls enthaltenen Hydroxy- und Carboxygruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen,
umsetzt, anschließend die gegebenenfalls vorliegenden Schutzgruppen entfernt und gewünschtenfalls die gegebenenfalls im Molekül vorhandenen Säuregruppen mit organischen oder anorganischen Basen in die entsprechenden Salze oder, gegebenenfalls nach Aktivierung der Säuregruppen, durch Umsetzung mit einem Amin in die entsprechenden Amide überführt.

11.) Verfahren zur Herstellung der diagnostischen Mittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man das in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte p-Fluorbenzolsulfonamid, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ial Application No
PCT/EP 95/04825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C311/08 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 368 429 (SCHERING) 16 May 1990 see claims 1,2	1,7
A	EP,A,0 447 013 (SCHERING) 18 September 1991 cited in the application see claims 1,4	1,7
A	US,A,3 920 444 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING) 18 November 1975 see column 1; claim 1	1
A	EP,A,0 538 469 (NIPPON SHINYAKU) 28 April 1993 see claim 1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 March 1996

Date of mailing of the international search report
25. 03. 96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Voyiazoglou, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter al Application No
PCT/EP 95/04825

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-368429	16-05-90	DE-A-	3834704	07-06-90
		AU-B-	633850	11-02-93
		AU-B-	4269389	21-06-90
		CA-A-	2000276	07-04-90
		DE-D-	58906941	24-03-94
		EP-A-	0579261	19-01-94
		ES-T-	2061959	16-12-94
		JP-A-	2270832	05-11-90
		PT-B-	91907	31-05-95
		US-A-	5130119	14-07-92
EP-A-447013	18-09-91	DE-A-	4008179	19-09-91
		AT-T-	109460	15-08-94
		CA-A-	2038084	13-09-91
		DE-D-	59102395	15-09-94
		ES-T-	2057745	16-10-94
		JP-A-	4217654	07-08-92
		NO-B-	175146	30-05-94
		US-A-	5210290	11-05-93
US-A-3920444	18-11-75	US-A-	4076519	28-02-78
		US-A-	4163659	07-08-79
EP-A-538469	28-04-93	AT-T-	128459	15-10-95
		AU-B-	637197	20-05-93
		AU-B-	7213891	03-09-91
		CN-A-	1054249	04-09-91
		DE-D-	69113466	02-11-95
		WO-A-	9112236	22-08-91
		US-A-	5360822	01-11-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interales Aktenzeichen
PCT/EP 95/04825

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C311/08 A61K49/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 368 429 (SCHERING) 16.Mai 1990 siehe Ansprüche 1,2	1,7
A	EP,A,0 447 013 (SCHERING) 18.September 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,4	1,7
A	US,A,3 920 444 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING) 18.November 1975 siehe Spalte 1; Anspruch 1	1
A	EP,A,0 538 469 (NIPPON SHINYAKU) 28.April 1993 siehe Anspruch 1	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13.März 1996	25. 03. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Voyiazoglou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 95/04825

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-368429	16-05-90	DE-A-	3834704	07-06-90
		AU-B-	633850	11-02-93
		AU-B-	4269389	21-06-90
		CA-A-	2000276	07-04-90
		DE-D-	58906941	24-03-94
		EP-A-	0579261	19-01-94
		ES-T-	2061959	16-12-94
		JP-A-	2270832	05-11-90
		PT-B-	91907	31-05-95
		US-A-	5130119	14-07-92
EP-A-447013	18-09-91	DE-A-	4008179	19-09-91
		AT-T-	109460	15-08-94
		CA-A-	2038084	13-09-91
		DE-D-	59102395	15-09-94
		ES-T-	2057745	16-10-94
		JP-A-	4217654	07-08-92
		NO-B-	175146	30-05-94
		US-A-	5210290	11-05-93
US-A-3920444	18-11-75	US-A-	4076519	28-02-78
		US-A-	4163659	07-08-79
EP-A-538469	28-04-93	AT-T-	128459	15-10-95
		AU-B-	637197	20-05-93
		AU-B-	7213891	03-09-91
		CN-A-	1054249	04-09-91
		DE-D-	69113466	02-11-95
		WO-A-	9112236	22-08-91
		US-A-	5360822	01-11-94