

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/081994 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/18 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/000746

(22) Internationales Anmeldedatum:

28. Januar 2006 (28.01.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 005 397.1 5. Februar 2005 (05.02.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOFFMANN, Hans-Rainer** [DE/DE]; Burghofstrasse 123, 56566 Neuwied (DE). **MATUSCH, Rudolf** [DE/DE]; Am Hasenküppel 18 A, 35041 Marburg (DE). **BANIAHMAD, Aria** [DE/DE]; Bettewiese 11, 35043 Marburg (DE).

(74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ISOLATION OF N-BUTYLBENZENESULFONAMIDE, SYNTHESIS OF BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES, AND USE OF N-BUTYLBENZENESULFONAMIDE AND BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA AND/OR PROSTATE CARCINOMA

(54) Bezeichnung: ISOLIERUNG VON N-BUTYLBENZOLSULFONAMID, SYNTHESE VON BENZOLSULFONAMID-DE-RIVATEN SOWIE VERWENDUNG VON N-BUTYLBENZOLSULFONAMID UND BENZOLSULFONAMID-DE-RIVATEN ZUR BEHANDLUNG DER BENIGNEN PROSTATAHYPERPLASIE UND/ODER DES PROSTATAKARZINOMS

(57) Abstract: The invention relates to a method for isolating N-butylbenzenesulfonamide (NBBS) from biological material, the chemical synthesis of benzenesulfonamide derivatives, and the use of NBBS and benzenesulfonamide derivatives for the treatment of or producing medicaments for the treatment of benign prostate hyperplasia and/or prostate carcinoma and as a basic substance for the development of agents used for treating said diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Isolierung von N-Butylbenzolsulfonamid (NBBS) aus biologischem Material, die chemische Synthese von Benzolsulfonamid-Derivaten sowie die Verwendung von NBBS und Benzolsulfonamid-Derivaten zur Behandlung bzw. zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms sowie als Leitsubstanz zur Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung der vorgenannten Erkrankungen.

WO 2006/081994 A2

Isolierung von N-Butylbenzolsulfonamid, Synthese von
Benzolsulfonamid-Derivaten sowie Verwendung von N-
Butylbenzolsulfonamid und Benzolsulfonamid-Derivaten zur
Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des
5 Prostatakarzinoms

Die gutartige Vergrößerung der Prostata, auch benignes
Prostata-Syndrom (BPS) oder benigne Prostatahyperplasie
10 (BPH) genannt, und der Prostatakrebs (= Prostatakarzinom)
gehören zu den häufigsten Erkrankungen, von denen Männer im
Alter betroffen sind.

Etwa die Hälfte der Männer im Alter von über 60 Jahren sind
15 von einer gutartigen Form der Prostatavergrößerung
betroffen. Die benigne Prostatahyperplasie steht in engem
Zusammenhang mit der Entwicklung von Prostatakrebs, der
häufigsten Krebserkrankung bei Männern mittleren Alters in
westlichen Ländern und der zweithäufigsten durch
20 Krebserkrankungen bedingte Todesursache bei Männern.

BPH und Prostatakrebs sind unter anderem durch eine
progressive Vergrößerung der Prostata gekennzeichnet. Bei
einer Vergrößerung der Prostata wird die Harnröhre zunehmend
25 eingeengt (= Obstruktion) und der Blasenaustritt behindert,
was zu Problemen beim Wasserlassen führt. Im
fortgeschrittenen Stadium führt ein völliger Verschluss der
Harnröhre, die so genannte Harnverhaltung, zu einem Notfall,
der sofort behandelt werden muss.

30 Das Wachstum der Prostata wird durch die männlichen
Sexualhormone, die Androgene, gesteuert.

Für die effektive Behandlung des Prostatakarzinoms stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, u. a. die Hormontherapie. Eine Heilung des Prostatakrebses ist nicht mehr möglich, wenn bereits eine Streuung des Krebses stattgefunden hat.

5 Dies ist zum Zeitpunkt der ersten Diagnose bereits bei mehr als einem Drittel der Patienten gegeben. Dann stehen eine Eindämmung des Tumorwachstums und die Linderung der begleitenden Beschwerden im Vordergrund der Therapie. Durch die Unterdrückung der Produktion männlicher Sexualhormone
10 (Testosteron), um der Transaktivierungsfunktion des Androgen-Rezeptors entgegenzuwirken, kann eine zeitlich begrenzte Wachstumshemmung erzielt werden.

Die gegenwärtigen Therapien haben im Wesentlichen das Ziel,
15 den Androgen-Rezeptor (AR) zu inaktivieren. Der Androgen-Rezeptor reguliert die männliche Sexualentwicklung, ist für die männliche Fertilität verantwortlich und fördert das Wachstum der normalen Prostata-Drüse ebenso wie die Proliferation der Prostata-Krebszellen. Daher wurde der
20 Androgen-Rezeptor zu einem bedeutenden Angriffspunkt für die Therapie des Prostatakarzinoms.

Allerdings erfahren die gegenwärtigen Therapien deutliche Grenzen, da ein Prostatakarzinom irgendwann resistent gegen
25 die Therapie wird.

Der AR induziert die Expression von auf Androgene reagierenden Genen, wenn er ein Androgen gebunden hat. Die Inaktivierung des Androgen-Rezeptors wird entweder durch
30 eine Verringerung der Androgen-Synthese oder durch Gabe von Androgen-Antagonisten erreicht. Bisher werden Bicalutamid, Flutamid, Hydroxyflutamid (OH-F), Nilutamid und Cyproteronacetat (CPA) als Androgen-Antagonisten für die

Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt. Ziel der Verabreichung dieser Substanzen ist das Inaktivieren der Transaktivierung des menschlichen Androgen-Rezeptors.

5 Das Prostatakarzinom beginnt jedoch während der Therapie irgendwann wieder zu wachsen und weist eine Resistenz gegen den Hormonmangel auf. Dabei wurde gefunden, dass Androgen-Rezeptoren ungeachtet der Therapie vorhanden und auch noch aktiv sind. Welche Ursachen diesem Phänomen zugrunde liegen,
10 ist noch weitgehend ungeklärt.

Es ist jedoch offensichtlich, dass neue Wirkstoffe für eine erfolgreiche Behandlung der BPH und/oder des Prostatakarzinoms benötigt werden.

15 Pflanzenextrakte zur Behandlung von mit einer Vergrößerung der Prostata einhergehenden Symptomen sind in vielen Ländern traditionell verbreitet. Am gebräuchlichsten sind Extrakte aus dem afrikanischen Pflaumenbaum (*Pygeum africanum*), der
20 nach neuerer Nomenklatur auch als *Prunus africana* (Hook. F.) Kalkm. bezeichnet wird, der Sägepalme (*Serenoa repens*) und dem Kürbis (*Cucurbita pepo*). Die standardisierten lipophilen Extrakte dieser Pflanzen enthalten Sterole, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie n-Docosanol. Der genaue
25 Wirkmechanismus dieser Pflanzenextrakte ist noch nicht bekannt, es wurde aber vermutet, dass die Verbesserung der mit der Prostatavergrößerung einhergehenden Symptome der in den Extrakten mengenmäßig überwiegenden Sterolverbindung β -Sitosterol zuzuschreiben sei.

30 Die meisten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Extrakten aus dem afrikanischen Pflaumenbaum wurden mit Chloroform-

Extrakten aus dessen Rinde durchgeführt. Dieser Chloroform-Extrakt enthält unter anderem Phytosterole, kurzkettige ungesättigte Fettsäuren (Laurinsäure, Myristinsäure) und langkettige ungesättigte Fettsäuren (Ölsäure, Linolsäure).

5 Er ist unter der Bezeichnung Tadenan® in Italien, Frankreich und weiteren europäischen Staaten, nicht aber in Deutschland zur symptomatischen Behandlung der BPH zugelassen.

Die Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien mit den
10 Chloroform-Extrakten aus *P. africana* zeigten zwar eine moderate klinische Wirksamkeit, entsprachen in ihrer Konzeption aber noch nicht einmal den Minimalanforderungen seitens der International Consultations on BPH. Daher sind die Ergebnisse dieser Studien leider nicht eindeutig zu
15 beurteilen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Wirkstoffe zur Behandlung einer gut- oder bösartigen Prostatavergrößerung, d. h. der benignen Prostatahyperplasie
20 und/oder des Prostatakarzinoms.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, dass eine Substanz mit antiandrogener Wirkung aus der Rinde des afrikanischen Pflaumenbaums *P. africana* isoliert und Strukturvarianten
25 dieser Substanzen synthetisiert wurden.

Überrascherweise wurde die Substanz N-Butylbenzolsulfonamid (NBBS) aus der Rinde von *P. africana* isoliert und gefunden, dass diese Substanz eine hohe antiandrogene
30 Aktivität hat. NBBS ist sogar in der Lage, das Wachstum von Prostata-Krebszellen, die nicht auf eine Hydroxyflutamid-Behandlung ansprechen, zu inhibieren.

Bei NBBS handelt es sich um eine lipophile Substanz, die als Weichmacher in der Produktion von Polyamiden und Copolyamiden verwendet und auch bei der Synthese von Sulfonylcarbamat-Herbiziden eingesetzt wird. NBBS ist
5 praktisch unlöslich in Wasser, weist aber eine mäßige Löslichkeit in Alkoholen und Benzol auf. NBBS ist sehr stabil und beständig in der Umwelt. So konnte NBBS bereits im Grundwasser, Flusswasser, Wein und Schnee in Konzentrationen von bis zu 100 µg/l nachgewiesen werden.

10 Daher wäre bei Verwendung von NBBS als Wirkstoff zur Behandlung der BPH kaum mit Toxizitätsproblemen zu rechnen.

NBBS stellt aufgrund seiner antiandrogenen Wirksamkeit jedoch eine Verbindung dar, mit der BPH und/oder
15 Prostatakrebs behandelt werden könnten. Zumindest kann NBBS als Leitsubstanz für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der BPH und/oder Prostatakarzinoms dienen.

Die Aufgabe, neue antiandrogene Wirkstoffe zur Behandlung
20 der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms bereitzustellen, wird auch durch die Bereitstellung von Sulfonamid-Derivaten des NBBS gelöst, bei denen die Butyl-Seitenkette und der Benzol-Ring durch Substituenten modifiziert wurden.

25 Fig. 1 zeigt die Inhibition der Aktivität eines Androgens durch unterschiedliche Extrakte von *P. africana*.

FIG.2 stellt die antiandrogene Wirkung von Fraktionen des
30 selektiven Methylenchlorid-Extrakts von *P. africana* dar.

FIG. 3 zeigt einen Vergleich der antiandrogenen Wirkung von Verbindungen, die in *P. africana* vorkommen.

FIG. 4 verdeutlicht die Inhibition des Wachstums menschlicher Prostatakarzinomzellen durch NBBS.

FIG. 5 gibt die Strukturformeln der synthetisierten Benzolsulfonamid-Derivate wieder.

FIG. 6 zeigt ein Diagramm, welches die antiandrogene Wirkung der synthetisierten Benzolsulfonamid-Derivate veranschaulicht.

Um den oder einen für die Behandlung der BPH und/oder des Prostatakarzinoms wirksamen Bestandteil aus der Rinde von *P. africana* identifizieren zu können, wurde dessen Rinde mit verschiedenen Lösungsmitteln selektiv extrahiert und die gewonnenen Extrakte auf antiandrogene Aktivität hin untersucht, indem ihr Potential, die Aktivität des menschlichen, durch Hormon aktivierten Androgen-Rezeptors in einem Reporter-gen-basierten Test zu inhibieren, gemessen wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in FIG. 1 dargestellt.

Es wurde gefunden, dass der Wasser- und der Methanol-Extrakt der *P. africana* Rinde keine antiandrogene Aktivität im Test zeigten. Der selektive Hexan-Extrakt führte im Vergleich zu den nicht mit einem Extrakt behandelten Kontrollen nur etwa zur Hälfte der durch Androgen induzierten Luciferase-Aktivität.

Der Ethanol- und der Methylenchlorid-Extrakt verhinderten eine durch Androgen induzierte Luciferase-Aktivität in den Versuchen fast vollständig. Diese beiden Extrakte zeigten die höchste biologische Aktivität.

Zur weiteren Identifizierung antiandrogener Wirkstoffe aus *P. africana* wurde der selektive Methylenchlorid-Extrakt mit Hilfe einer Silikagel-Chromatographie fraktioniert. Die erhaltenen Fraktionen wurden in dem Reporter-gen-basierten Test wiederum auf ihre antiandrogene Wirkung hin untersucht. Ein Teil der Ergebnisse dieses Tests ist in FIG. 2 dargestellt. Insbesondere die Fraktionen F7 und F8 zeigten eine antiandrogene Wirkung im Zellkultur-Test. Beide Fraktionen wurden für die weitere Analyse verwendet.

Aus Fraktion F8 wurde mittels präparativer HPLC N-Butylbenzolsulfonamid isoliert, wie die analytischen Daten zeigten.

N-Butylbenzolsulfonamid inhibierte die Androgen-induzierte Luciferase-Aktivität im Zellkultur-Versuch (siehe FIG. 3). Die Wirkung von NBBS wurde mit der Wirkung von den ebenfalls in *P. africana* enthaltenen Verbindungen Ursolsäure, Oleanolsäure, Ferulasäure, Benzoessäure und β -Sitosterol, welche für die Wirksamkeit des bekannten, aus *P. africana* gewonnenen Phytopharmakons (Tadenan[®]) diskutiert werden oder zumindest hätten in Frage kommen können. Die Ergebnisse dieser Vergleichsuntersuchung sind in FIG. 3 dargestellt.

Abgesehen von β -Sitosterol hatte keine der Vergleichsverbindungen einen signifikanten Einfluss auf die Androgen-induzierte Reporter-gen-Aktivität.

N-Butylbenzolsulfonamid hat eine antiandrogene Aktivität, die höher ist als die antiandrogene Aktivität der Substanzen aus *P. africana*, welche für die Wirksamkeit des standardisierten Chloroform-Extrakts aus dieser Pflanzenart in Betracht gezogen werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von NBBS zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie bzw. zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie.

5

Das Wachstum von Prostata-Zellen und Prostatakrebs-Zellen ist ursprünglich abhängig von Androgenen. Um zu untersuchen, ob der Androgen-Antagonismus von NBBS auch das Zellwachstum beeinträchtigt, wurde die menschliche Prostata-

10

Krebszelllinie LNCaP verwendet, von der bekannt ist, dass sie Androgen-abhängig wächst. LNCaP-Zellen wurden in Kultur in Anwesenheit von NBBS kultiviert. FIG. 4 zeigt, dass die Zellen, die mit 100 μ M NBBS behandelt wurden, bereits am 5. Behandlungstag eine deutlich langsamere Vermehrung zeigten

15

als die unbehandelten Zellen. Dieser Effekt war am Tag 8 der Behandlung noch deutlicher. Auch in Gegenwart von 10 μ M NBBS zeigten die LNCaP Zellen ein verringertes Wachstum an Tag 8 der Behandlung, während die Behandlung mit OH-F zu keiner Verringerung der Zellvermehrung führte. Letzteres könnte dadurch bedingt sein, dass LNCaP Zellen eine Punktmutation in der Ligandbindungsdomäne des menschlichen AR haben, die verhindert, dass OH-F antiandrogen in diesen Zellen wirkt.

20

25

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Androgen-Antagonismus von NBBS auch bei einem mutierten menschlichen Androgen-Rezeptor wirksam ist. Somit ist NBBS in der Lage, das Wachstum von LNCaP Zellen zu inhibieren. Daher könnte NBBS auch zur Behandlung von Prostatakarzinomen verwendet werden, die resistent gegen bekannte antiandrogene Wirkstoffe wie Hydroxyflutamid sind.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Verwendung von NBBS zur Behandlung des Prostatakarzinoms bzw. zur

Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Prostatakarzinoms, insbesondere von Prostatakarzinomen, die resistent gegen eine Behandlung mit bekannten Androgen-Antagonisten wie beispielsweise Bicalutamid, Flutamid, Hydroxyflutamid, Nilutamid oder Cyproteronacetat sind.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von NBBS als Leitsubstanz für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Isolierung von NBBS aus biologischem Material, insbesondere aus der Rinde des afrikanischen Pflaumenbaums *P. africana*.

Bei dem Verfahren wird das pflanzliche Material zunächst zerkleinert, anschließend mit einem Lösungsmittel, in dem NBBS löslich ist, extrahiert und aus dem resultierenden Extrakt gereinigt, beispielsweise durch Fraktionierung mittels geeigneter Chromatographieverfahren und Absondern von NBBS aus den diese Substanz enthaltenden Fraktionen, indem das Lösungsmittel entfernt wird.

Vorzugsweise erfolgt die Extraktion als selektive Extraktion mittels einer Reihe von aufeinander folgenden Lösungsmitteln mit zunehmender Polarität. Die Fraktionierung des Extraktes erfolgt vorzugsweise mittels Gradientenextrographie, wobei die Polarität der Eluenten zunimmt. Die Isolierung von NBBS kann anschließend mittels präparativer HPLC aus den NBBS enthaltenden Fraktionen erfolgen.

Auf diese Weise konnte die antiandrogen wirkende, lipophile Substanz NBBS aus dem selektiven Methylenchlorid-Extrakt

isoliert werden. NBBS war, wie Analysen zeigten, auch in dem Ethanol-Extrakt nachzuweisen, der ebenfalls antiandrogene Wirkung zeigte.

- 5 Als Lösungsmittel für die Extraktion von NBBS aus pflanzlichem Material kommen daher Lösungsmittel in Frage, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die einwertige C₁- bis C₄-Alkohole (Alkohole mit einem bis vier Kohlenstoffatomen), und leichtflüchtige, (teil)-halogenierte C₁-Kohlenwasser-
10 stoffe, vorzugsweise Methylenchlorid und Chloroform umfasst.

Als Chromatographie-Verfahren wird die säulenchromatographische Fraktionierung mittels Silikagel und die präparative HPLC bevorzugt.

- 15 Die Aufgabe, neue Wirkstoffe zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms bereitzustellen wird auch dadurch gelöst, dass ausgehend von dem aus *P. africana* isolierten NBBS weitere Strukturvarianten
20 dieser Verbindung synthetisiert wurden.

- Zur Synthese der Strukturvarianten von NBBS wurde direkt vom Arylsulfonsäurechlorid und dem primären aliphatischen Amin ausgegangen. Die Reaktion eines Säurechlorids mit dem Amin
25 könnte ohne Lösungsmittel durch einfaches Mischen der beiden Komponenten im Mörser mit Pistill erfolgen. Da allerdings im Fall der NBBS-Strukturvarianten beide Ausgangsverbindungen meistens in flüssiger Form vorlagen, wurde ein
Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler, Thermometer und
30 Tropftrichter bevorzugt. Das Amin wurde im Überschuss vorgelegt und das Sulfonsäurechlorid langsam unter Rühren hinzugetropft. Die Reaktion ist stark exotherm und verläuft quantitativ. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes wurde mit

Wasser versetzt und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt.

- 5 Das Verhältnis Amin : Sulfonsäurechlorid betrug in den Reaktionen 2 : 1, bei den gasförmigen Aminen Methyl- und Ethylamin wurde eine wässrige Lösung und das vierfache Äquivalent an Amin im Vergleich zum Säurechlorid eingesetzt.
- 10 Bei dieser Reaktion eines primären aliphatischenamins mit einem Sulfonsäurechlorid greift das freie Elektronenpaar des Amin-Stickstoffs nucleophil am Schwefel des Sulfonsäurechlorids an. Dabei entsteht neben dem Reaktionsprodukt auch Salzsäure, die das überschüssige Amin
- 15 protoniert. Das Amin-Salz verbleibt beim Ausschütteln des Sulfonamides mit Dichlormethan in der wässrigen Phase und kann so abgetrennt werden.

Auf diese Weise wurde zunächst eine Reihe von *N*-Monoalkylbenzolsulfonamiden mit verschiedenen Alkylketten hergestellt. Als Edukte dienten das flüssige Benzolsulfonsäurechlorid und die entsprechende primäre Aminoalkylkomponente. Die Strukturformeln der Sulfonamide mit variabler Alkylkette sind in Figur 5 dargestellt. Hier ist außerdem das *N*-

20 Geranylbenzolsulfonamid (S4) aufgeführt. Diese Substanz wurde synthetisiert, da man sich aufgrund der terpenoiden Seitenkette eine bessere Membrandurchgängigkeit erhoffte.

Die nächste Reihe an synthetisierten Sulfonamiden beinhaltet

30 sowohl die Einführung von Substituenten am Aromaten (S5 und S6) als auch eine Variation der Aminoalkylkette mit einer endständigen Hydroxyl-Gruppe (S7 und S8).

Die Verbindungen S5 und S6 wurden ausgehend von 4-Toluol-sulfonsäurechlorid und 4-Fluorbenzolsulfonsäurechlorid mit N-Butylamin auf die gleiche Weise wie die Verbindungen S1 bis S7, S9 und S12 hergestellt.

5

Die Synthese der Verbindungen S7 und S8 konnte nicht auf diese Weise erfolgen, da hier die Hydroxyl-Gruppe des eingesetzten Ethanolamins mit der Amino-Gruppe konkurriert. Es entsteht also neben dem Sulfonsäureamid auch eine gewisse
10 Menge an Sulfonsäureester.

Allerdings gelang die Synthese von S7 und S8, indem zunächst ein Äquivalent Benzolsulfonsäurechlorid bzw. 4-Fluorbenzolsulfonsäurechlorid mit 2,2 Äquivalenten
15 Ethanolamin in *ortho*-Xylol fünf Stunden unter Rückfluss behandelt wurden. Nach Beendigung der Reaktion setzte sich am Boden eine viskose Flüssigkeit ab, die abgetrennt wurde. Hierbei handelte es sich um das Sulfonamid, das aufgrund des Aminüberschusses und seines aciden Charakters deprotoniert
20 vorliegt und sich damit von der organischen Phase absetzt. Der Sulfonsäureester hingegen hat keine sauren Eigenschaften und verbleibt gelöst in der Xylol-Phase. Anschließend wurde das abgetrennte Sulfonamid mit wässrigem Alkali versetzt bis eine klare Lösung entstand. Durch Ansäuern mit
25 konzentrierter Salzsäure fiel das Sulfonamid wieder in gereinigter Form als gelber Sirup aus. Nach Abtrennen des Sulfonamides wurde dieses mit Aceton versetzt. Das Sulfonamid ging dabei in Lösung und das beim Ansäuern entstandene mit ausgefällte Kochsalz verblieb als Bodensatz
30 und konnte durch Filtration entfernt werden. Das Aceton wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und das gereinigte Produkt erhalten.

Bei der dritten Reihe an Strukturvarianten von NBBS fand eine Orientierung an der Struktur der antiandrogenen Substanz 2-Hydroxyflutamid statt. 2-Hydroxyflutamid ist der aktive Metabolit von Flutamid (Fugerel®).

5 Die Einführung einer Trifluormethyl-Gruppe in meta-Stellung erhöht die Lipophilie des Moleküls. Dadurch sollte eine bessere Durchgängigkeit durch die Zellmembran gewährleistet sein. Die zusätzliche Nitro-Gruppe bei S13 und S14 in para-
10 Stellung bewirkt eine weitere Verbesserung der lipophilen Eigenschaften. Die Geranyl-Seitenkette soll die Verankerung in biologischen Membranen verbessern.

Die Synthese von S10 bis S14 erfolgte ausgehend vom 3-
15 Trifluormethylbenzolsulfonamid bzw. 4-Nitro-3-trifluormethylbenzolsulfonamid und *N*-Butylamin bzw. *N*-Geranylamin. 4-Nitro-3-trifluormethylbenzolsulfonamid liegt bei Raumtemperatur als Feststoff vor, so dass Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet werden musste.

20 Um die Wirksamkeit der Benzolsulfonamid-Derivate hinsichtlich einer Inhibition der AR-vermittelten Transaktivierung zu untersuchen, wurde jede der synthetisierten Verbindungen bei einer Konzentration von 10 μM mit der von NBBS
25 verglichen (FIG. 6). Es wurde eine hohe Konzentration (3×10^{-8} M) von R1881 verwendet, bei der 10 μM NBBS keine spezifische Inhibition der AR-vermittelten Transaktivierung zeigte.

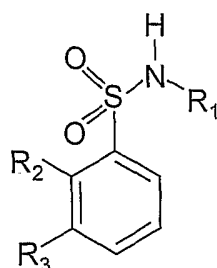
Die Verbindungen S1 bis S3 und S5 bis S8 zeigten bei der
30 eingesetzten Konzentration keine signifikante antiandrogene Wirkung, die über die antiandrogene Wirkung des NBBS hinausging. Die Modifikationen der Verbindungen S1 bis S3 und S5 bis S8 umfassten entweder eine Verkürzung der Butyl-

Seitenkette (S1 bis S3 und S7) oder eine Substitution des Benzol-Rings an der *para*-Position (S5, S6 und S8). Die Ergebnisse zur antiandrogenen Wirksamkeit dieser Verbindungen verdeutlichen die Bedeutung der Länge der
5 Seitenkette und des Vorhandenseins eines an der *para*-Position nicht substituierten Benzolrings für die antiandrogene Wirkung von Benzolsulfonamid-Derivaten.

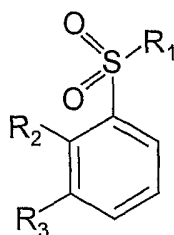
Überraschenderweise verstärkte eine Verlängerung der
10 Seitenkette durch Ersetzen der Butyl-Seitenkette mit einer Pentyl- oder Geranyl-Gruppe (S4 und S9) die antiandrogene Aktivität. Eine hydrophobe Seitenkette ist daher für die Androgen-antagonisierende Wirkung wichtig. Jedoch schwächte eine weitere Verlängerung der Seitenkette durch Einführen
15 einer Laurylgruppe (S12) das Androgen-antagonisierende Potential ab. Daher ist eine Verstärkung der Hydrophobizität allein nicht ausreichend, um die antiandrogene Wirkung von NBBS zu erhöhen.

Unerwarteterweise erhöhten auch Substitutionen an der *meta*-
20 Position des Benzolrings die antiandrogene Aktivität (S10, S11, S13 und S14), wobei eine zusätzliche Substitution am Benzolring in *para*-Position die erhöhte antiandrogene Aktivität der Verbindungen mit einer Substitution an der
25 *meta*-Position nicht wesentlich beeinträchtigt, wie ein Vergleich der antiandrogenen Wirkungen von Substanz S14 mit S11 und S13 mit S10 veranschaulicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein
30 Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonamid-Derivaten der Formel



wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder eine Nitrogruppe bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Benzolsulfonsäure-Derivat der Formel

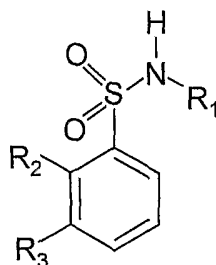


wobei R₁ für Halogen steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder Nitro bedeutet, mit einem primären aliphatischen Amin umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt wird, wobei das primäre aliphatische Amin vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die C₁- bis C₁₂-aliphatische Kohlenwasserstoffe umfasst. Besonders bevorzugt wird Butylamin oder Geranylamin als primäres aliphatisches Amin verwendet.

Das Ausschütteln des Reaktionsproduktes kann auch mit Ether erfolgen, so dass die Zulassung der synthetisierten Verbindungen nicht an der Verwendung halogenierter Lösemittel scheitert.

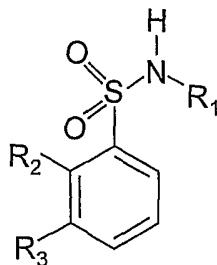
Unter aliphatisch sind organische Verbindungen zu verstehen, deren Kohlenstoffatome in geraden oder verzweigten Ketten angeordnet sind, wobei diese Verbindungen gesättigte und/oder ungesättigte C-C- Bindungen und/oder funktionelle
5 Gruppen aufweisen können, aber auch lediglich ein Kohlenstoffatom aufweisende organische Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Benzolsulfonamid-Derivate zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie
10 und/oder des Prostatakarzinoms, die durch die Formel



gekennzeichnet sind, wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogener C₁-Rest ist; und R₃
15 Wasserstoff oder Nitro bedeutet.

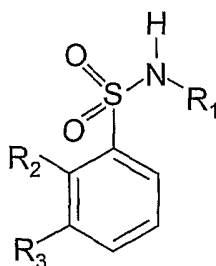
Insofern betrifft die Erfindung auch die Verwendung eines Benzolsulfonamid-Derivats der Formel



20 wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogener C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder Nitro bedeutet, zur Behandlung bzw. zur Herstellung eines

Arzneimittels zur Behandlung der benignen Prostata-
hyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms, sowie als
Leitsubstanz für die Entwicklung weiterer/neuer Wirkstoffe
zur Behandlung der benignen Prostathyperplasie und/oder des
5 Prostatakarzinoms, insbesondere zur Behandlung des gegen
Androgen-Antagonisten therapieresistenten Prostatakarzinoms.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische
Zubereitungen zur Behandlung der benignen Prostata-
10 hyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms, die dadurch
gekennzeichnet sind, dass sie zumindest ein Benzolsulfon-
amid-Derivat der Formel



enthält, wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-

15 Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig
oder teilweise halogener C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff
oder eine Nitrogruppe bedeutet.

Beispiel 1: Extraktion des Pflanzenmaterials

20 Getrocknete Rinde des afrikanischen Pflaumenbaums (*P.
africanum*) wurde pulverisiert und 1,73 kg der pulverisierten
Rinde wurden in 1 Liter n-Hexan mittels eines Ultra Turrax
mit Eis gekühlt homogenisiert. Das Pflanzenmaterial wurde in
25 eine Säule (Merck Prepbar® 400 x 100 mm) gefüllt und
nacheinander selektiv mit 25,0 Liter n-Hexan, 26,0 Liter
Methylenchlorid, 25,0 Liter Methanol (MeOH) und 12,5 Liter
Wasser bei Raumtemperatur extrahiert. Die Lösungsmittel der

resultierenden Extrakte wurden unter Vakuum bei 40 °C verdampft. Es wurden 4,8 Gramm des selektiven Hexan-Extrakts, 11,03 Gramm des selektiven Methylenchlorid-Extrakts, 116,81 Gramm des selektiven Methanol-Extrakts und 7,0 Gramm des selektiven Wasser-Extrakts erhalten.

Zur Herstellung eines Ethanol-Extrakts wurde 300 Gramm Rindenmaterial von *P. africanum* pulverisiert und dreimal mit je 5,0 Litern Ethanol (EtOH) extrahiert. Nach Filtration des Extrakts durch Filterpapier mit einer Porengröße von 0,7 µm wurde das Lösungsmittel des gesamten Extrakts mittels eines Rotationsverdampfers bei 40 °C entfernt. Der resultierende Extrakt wies eine Trockenmasse von 16,02 Gramm auf.

Beispiel 2: Fraktionierung des Methylenchlorid-Extrakts

Der selektive Methylenchlorid-Extrakt von *P. africanum* wurde mit Hilfe von Silikagel (Machery - Nagel Si60, 15 - 25 µm) fraktioniert. Zu diesem Zweck wurde der Extrakt in 2000 ml CH₂Cl₂ gelöst und durch Filterpapier mit einer Porengröße von 0,7 µm (Schleicher & Schüll) filtriert. Fünfundzwanzig Gramm Silikagel (Merck Si60, 0,063 - 0,2 mm) wurden zu dem Extrakt gegeben und anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C verdampft. Das so beschichtete Silikagel wurde oben auf ein trocken gepackte Silikagel-Säule (Merck Prepbar® 400 X 100 mm) platziert und bei einer Flussrate von 120 ml min⁻¹ mit einem linearen Gradienten von 0 min Hexan (100:0), 50 min Hexan (100:0), 350 min CH₂Cl₂ (100:0), 500 min CH₂Cl₂ (100:0), 700 min CH₂Cl₂-MeOH (80:20), 750 min MeOH (100:0), 800 min MeOH (100:0), 850 min H₂O (100:0), 885 min H₂O eluiert. Die Chromatographie ergab 35 Fraktionen, die zu einem Nachweis mit UV-Licht bei einer Wellenlänge von 245 nm führten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Fraktionierung des selektiven Methylenchlorid-Extrakts von *P. africana*

Fraktion	Min	Masse (mg)	Fraktion	Min	Masse (mg)
F1	0-148	3	F19	615-630	799
F2	149-184	52	F20	631-638	292
F3	185-204	33	F21	639-659	1338
F4	205-229	63	F22	660-663	20
F5	230-238	14	F23	664-671	327
F6	239-261	61	F24	672-692	634
F7	262-266	30	F25	693-703	157
F8	267-293	243	F26	704-724	333
F9	294-331	380	F27	725-749	350
F10	332-338	17	F28	750-771	393
F11	339-356	164	F29	772-784	316
F12	357-369	119	F30	785-803	141
F13	370-373	38	F31	804-820	57
F14	374-375	71	F32	821-828	58
F15	376-562	110	F33	829-836	1
F16	563-581	44	F34	837-858	126
F17	582-592	24	F35	859-880	1
F18	593-614	1537			

5 Beispiel 3: Isolierung von N-Butylbenzolsulfonamid

NBBS wurde aus Fraktion F8 durch präparative HPLC (250 x 21 mm, 100-5 C18 HD Machery - Nagel, 22 ml min⁻¹, UV-Nachweis bei 220 nm, Gradient: 0 min ACN-H₂O (mit Zusatz von 0,1 % TFA) ((20:80), 40 min ACN-H₂O (80:20), 45 min ACN (100:0)) isoliert. NBBS wurde von Minute 12,6 bis Minute 14,0 gesammelt. Seine Struktur wurde auf Grundlage der ¹H- und ¹³C- NMR, EI-MS, HR-EI-MS, IR- und UV-Spektren aufgeklärt.

15 Beispiel 4: Zellkultur und Luciferase-Assay

Nierenzellen von Affen, Linie CV1, die keinen endogenen Androgen-Rezeptor aufweisen, wurden in Dulbecco's modifiziertem Eagle's Medium (DMEM), ergänzt mit 10 % (v/v)

fötalem Kälberserum, Penicillin (100 UI/ml) und Streptomycin (100 UI/ml) bei 37 °C und 5 % CO₂ kultiviert.

Für die Transfektionsexperimente wurden die Zellen in 6-Loch
5 Zellkultur-Platten (Nunc, Roskilde, DK) in einer Dichte von
1,2 x 10⁵ Zellen pro Loch ausgesät und in DMEM-Medium
kultiviert, das mit 10 % (v/v) Dextran-beschichteter
Aktivkohle verminderte Serum ergänzt war. Sechs Stunden nach
Aussaat wurden die Zellen mittels der Ca₃(PO₄)₂-Methode
10 transfiziert. Der Expressionsvektor für den menschlichen
Androgen-Rezeptor (hAR) (0,2 µg) wurde mit 1 µg des Reporter-
Plasmids MMTV-luc und 0,2 µg des Cytomegalovirus (CMV)
getriebenen β-Galactosidase Expressionsvirus, als interne
Kontrolle für die Transfektionseffizienz, cotransfiziert.
15 Nach 14 h wurde das Medium entweder ohne (weiße Säulen in
den Figuren 1 bis 3) oder mit Zugabe von Methyltrienolon
(R1881, 3x10⁻¹⁰ M Endkonzentration; schwarze Säulen in den
Figuren 1 bis 3) zusammen mit den angegebenen Extrakten
(FIG. 1), Fraktionen (FIG. 2) oder Substanzen (FIG. 3)
20 ersetzt. Nach weiteren 48 Stunden wurden die Zellen geerntet
und auf Luciferase- und β-Galaktosidase-Aktivität hin
untersucht.

Die Luciferase-Aktivität wurde durch Injektion von Luciferin
25 und Messung der Lichtemission bei 562 nm bestimmt und als
relative Lichteinheiten (RLU) angegeben, indem die Werte für
β-Galaktosidase-Aktivität zur Normalisierung der Luciferase-
Aktivität verwendet wurden. Sämtliche Transfektionsversuche
wurden doppelt durchgeführt und zumindest zweimal
30 wiederholt.

Zur Bestimmung der antiandrogenen Aktivität in verschiedenen Extrakten aus der Rinde von *P. africanum* wurden die Extrakte in einer Konzentration von 300 µg/ml eingesetzt. Die Ergebnisse sind in FIG. 1 dargestellt.

5 Zur Bestimmung der antiandrogenen Aktivität in den Fraktionen des selektiven Methylenchlorid-Extrakts wurden zwei Mikroliter der jeweiligen Fraktion, was einer Endkonzentration von 30 µg/ml entspricht, verwendet. Bei den
10 Fraktionen F6 bis F10 wurden zusätzlich Versuche mit 4 µl, entsprechend 60 µg/ml Endkonzentration, durchgeführt. Die aktiven Fraktionen F7 und F8 wurden für die weiteren Untersuchungen verwendet. Ein Teil der Ergebnisse ist in FIG. 2 dargestellt.

15 Für den Vergleich der antiandrogenen Wirkung von in *P. africanum* vorkommenden Verbindungen, die Zellen in Anwesenheit von β-Sitosterol, Benzoesäure, NBBS, Ferulasäure, Oleanolsäure oder Ursolsäure bei einer
20 Endkonzentration von 10^{-5} M im Zellkulturmedium sowie bei An- oder Abwesenheit von Methyltrienolon (3×10^{-10} M). Die Ergebnisse sind in FIG. 3 dargestellt.

Beispiel 5: Inhibition des Wachstums von menschlichen
25 Prostatakarzinomzellen durch NBBS

Menschliche Prostatakarzinomzellen (Zelllinie LNCaP) wurden in RPMI-1640 Medium, das mit 10 % (v/v) fötalem Kälberserum, Penicillin (100 IU/ml), Streptomycin (100 IU/ml),
30 2 mM Glutamin und 1 mM Natriumpyruvat ergänzt wurde, gehalten.

Für die Wachstums-Untersuchungen wurden die LNCaP-Zellen mit einer Dichte von 5×10^3 Zellen pro Loch in eine 24-Loch Zellkultur-Platte gesät und in RPMI-1640 Medium mit 5 % fötalem Kälberserum kultiviert. Am 2. Tag wurde das Kulturmedium gewechselt und zur Behandlung der Zellen Ethanol/DSMO (Kontrolle), NBBS ($10 \mu\text{M}$ und $100 \mu\text{M}$) oder dem bekannten Antiandrogen Hydroxyflutamid (OH-F) ($0,1 \mu\text{M}$) zugesetzt. Jeden zweiten Tag wurde das Medium mit den Zusätzen erneuert. An den angegebenen Tagen wurden die Zellen mit Trypsin behandelt und mit Hilfe einer Zählkammer gezählt. Die Ergebnisse sind in FIG. 4 dargestellt.

Beispiel 6: Synthese von Methylbenzolsulfonamid (= S1)

IUPAC: *N*-Methylbenzolsulfonamid
Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ (MG = 171,04)

Synthese:

Zu 31,06 g einer wässrigen Lösung (40%) von Methylamin (0,4 mol) wurden unter Rühren 17,662 g Benzolsulfonsäurechlorid (0,1 mol) hinzugegeben. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 20 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x 20 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeengt.

Erscheinungsform: Farbloses Öl

Ausbeute: 15,940 g (93%)

UV (MeOH) λ_{max} nm: 220, 265

IR (KBr) ν_{ax} cm^{-1} : 3300, 3070, 2980, 1450, 1320, 1160

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

7,80 (2H, d, ³J = 7,5 Hz, C-2-H und C-6-H)

7,51 (1H, t, ³J = 6,5 Hz, C-4-H)

7,45 (2H, t, ³J = 6,5 Hz, C-3-H und C-5-H)

5 4,87 (1H, s, N-H)

2,57 (3H, s, C-1'-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

138,8 (C-1) 29,3 (C-1')

10 132,7 (C-4)

129,1 (C-3 und C-5)

127,2 (C-2 und C-6)

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

15 171 [M]⁺ (81), 141 (52), 77 (100)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 171,0354 für [M⁺]

Gefunden: 171,0338

20

Beispiel 7: Synthese von Ethylbenzolsulfonamid (= S2)

IUPAC: N-Ethylbenzolsulfonamid

Summenformel: C₈H₁₁NO₂S (MG = 185,05)

25

Synthese:

Zu 25,76 g einer wässrigen Lösung (70%) von Ethylamin (0,4 mol) wurden unter Rühren 17,662 g Benzolsulfonsäurechlorid (0,1 mol) hinzugegeben. Nach dem Abkühlen des

30

Reaktionsansatzes wurden 20 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser

gewaschen (2 x 20 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeengt.

Erscheinungsform: Farblose Kristalle

5

Ausbeute: 17,373 g (94%)

Schmelzpunkt (°C): 51

10

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 220, 264

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3300, 2980, 2940, 1450, 1320, 1160

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

15

7,81 (2H, d, $^3J = 8,0$ Hz, C-2-H und C-6-H)

7,51 (1H, t, $^3J = 6,2$ Hz, C-4-H)

7,45 (2H, t, $^3J = 6,9$ Hz, C-3-H und C-5-H)

4,43 (1H, s, N-H)

2,95 (2H, q, $^3J = 6,0$ Hz, C-1'-H)

20

1,04 (3H, t, $^3J = 5,5$ Hz, C-2'-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

140,0 (C-1) 38,2 (C-1')

132,5 (C-4) 15,0 (C-2')

25

129,0 (C-3 und C-5)

127,0 (C-2 und C-6)

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

185 $[\text{M}]^+$ (67), 170 (100), 141 (87), 77 (55)

30

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 185,0511 für $[\text{M}^+]$

Gefunden: 185,0512

Beispiel 8: Synthese von Propylbenzolsulfonamid (= S3)IUPAC: *N*-PropylbenzolsulfonamidSummenformel: $C_9H_{13}NO_2S$ (MG = 199,07)

5

Synthese:

Zu 11,822 g Propylamin (0,2 mol) wurden unter Rühren 8,831 g Benzolsulfonsäurechlorid (0,05 mol) hinzugetropft. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 20 ml Wasser

10 hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x 20 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeengt.

15 Erscheinungsform: Gelbes Öl

Ausbeute: 9,517 g (96%)

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 220, 265

20

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3290, 2970, 2940, 1450, 1320, 1160 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):7,81 (2H, d, 3J = 7,5 Hz, C-2-H und C-6-H)25 7,50 (1H, t, 3J = 3,3 Hz, C-4-H)7,45 (2H, t, 3J = 3,0 Hz, C-3-H und C-5-H)

4,81 (1H, s, N-H)

2,84 (2H, q, 3J = 4,0 Hz, C-1'-H)1,42 (2H, m, 3J = 7,5 Hz, C-2'-H)30 0,78 (3H, t, 3J = 4,5 Hz, C-3'-H) ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

140,1 (C-1)

45,0 (C-1')

132,5 (C-4)

23,0 (C-2')

129,1 (C-3 und C-5) 11,0 (C-3')

127,0 (C-2 und C-6)

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

5 199 $[M]^+$ (39), 170 (100), 141 (84), 77 (51)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 199,0667 für $[M]^+$

Gefunden: 199,0666

10

Beispiel 9: Synthese von Geranylbenzolsulfonamid (= S4)

IUPAC: *N*-[(2*E*)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl]benzolsulfonamid

15 Summenformel: $C_{16}H_{23}NO_2S$ (MG = 293,14)

Synthese:

Zu 307 mg Geranylamin (2 mmol) wurden unter Rühren 177 mg Benzolsulfon-säurechlorid (1 mmol) hinzugetropft. Nach dem

20 Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 10 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0,1 mM Salzsäure gewaschen (3 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt.

25

Erscheinungsform: Bräunliches Öl

Ausbeute: 281 mg (96%)

30 UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 205, 221, 264

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3280, 2900, 1450, 1330, 1160

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

35 7,82 (2H, *d*, 3J = 7,0 Hz, C-2-H und C-6-H)

7,51 (1H, t, $^3J = 6,4$ Hz, C-4-H)
 7,45 (2H, t, $^3J = 7,6$ Hz, C-3-H und C-5-H)
 4,95 (2H, m, $^3J = 7,0$ Hz, C-2'-H und C-6'-H)
 4,31 (1H, t, $^3J = 6,0$ Hz, N-H)
 5 3,52 (2H, q, $^3J = 6,5$ Hz, C-1'-H)
 1,90 (2H, q, $^3J = 8,0$ Hz, C-5'-H)
 1,84 (2H, t, $^3J = 8,0$ Hz, C-4'-H)
 1,60 (3H, s, C-3'-Me)
 1,50 (3H, s, C-7'-Me) 1,46 (3H, s, C-8')

10

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

141,3 (C-3')	127,1 (C-2 und C-6)	26,2 (C-8')
140,1 (C-1)	123,6 (C-2')	25,6 (C-7'-Me)
132,6 (C-7')	118,5 (C-6')	17,7 (C-5')
15 131,9 (C-4)	41,0 (C-1')	16,2 (C-3'-Me)
129,0 (C-3 und C-5)	39,3 (C-4')	

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

293 $[\text{M}]^+$ (47), 210 (72), 170 (100), 152 (83), 141 (80), 77
 20 (46)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 293,1450 für $[\text{M}]^+$

Gefunden: 293,1413

25

Beispiel 10: Synthese von Butyltoluolsulfonamid (= S5)

IUPAC: N-Butyl-4-methylbenzolsulfonamid

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (MG = 227,10)

30

Synthese:

Zu 1,463 g Butylamin (0,02 mol) wurden unter Rühren und
 Erwärmen 1,908 g Toluolsulfonsäurechlorid (0,01 mol)
 hinzugegropft. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes

wurden 10 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeengt.

Erscheinungsform: Farbloses Öl

Ausbeute: 2,071 g (91%)

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 226, 263

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3290, 2960, 1600, 1330, 1160

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

7,67 (2H, d, $^3J = 8,5$ Hz, C-2-H und C-6-H)

7,24 (2H, d, $^3J = 8,0$ Hz, C-3-H und C-5-H)

4,34 (1H, t, $^3J = 5,5$ Hz, N-H)

2,87 (2H, q, $^3J = 6,5$ Hz, C-1'-H)

2,36 (3H, s, C-4-Me)

1,36 (2H, m, $^3J = 8,0$ Hz, C-2'-H)

1,21 (2H, m, $^3J = 8,0$ Hz C-3'-H)

0,78 (3H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-4'-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

142,2 (C-4) 42,9 (C-1') 13,5 (C-4')

137,0 (C-1) 31,5 (C-2')

129,6 (C-3 und C-5) 21,5 (C-4-Me)

127,1 (C-2 und C-6) 19,6 (C-3')

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

227 $[\text{M}]^+$ (42), 184 (100), 155 (90), 91 (49)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 227,0980 für $[M^+]$

Gefunden: 227,0986

Beispiel 11: Synthese von Butyl-4-fluorbenzolsulfonamid

5 (= S6)

IUPAC: N-Butyl-4-fluorbenzolsulfonamid

Summenformel: $C_{10}H_{14}NO_2SF$ (MG = 231,07)

10 **Synthese:**

Zu 0,732 g Butylamin (0,01 mol) wurden unter Rühren und Erwärmen 0,973 g 4-Fluorbenzolsulfonsäurechlorid (0,005 mol) hinzugetropft. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 10 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt.

20 **Erscheinungsform: Hellbrauner Feststoff**

Ausbeute: 1,081 g (93%)

Schmelzpunkt ($^{\circ}C$): 33

25

UV (MeOH) λ_{max} nm: 221, 260

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 1600, 1500, 1330, 1150

30 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

7,81 (2H, dd, 4J (H,F) = 5,0 Hz, 3J (H,H) = 8,3 Hz, C-2-H und C-6-H)

7,13 (2H, t, 3J (H,F) = 3J (H,H) = 8,3 Hz, C-3-H und C-5-H)

35 4,26 (1H, s, N-H)

2,89 (2H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-1'-H)
1,36 (2H, m, $^3J = 7,5$ Hz, C-2'-H)
1,22 (2H, m, $^3J = 7,5$ Hz C-3'-H)
0,79 (3H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-4'-H)

5

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

164,0 (C-4)	42,9 (C-1')
136,1 (C-1)	31,5 (C-2')
129,7 (C-2 und C-6)	19,7 (C-3')
116,2 (C-3 und C-5)	13,4 (C-4')

10

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

231 $[\text{M}]^+$ (20), 188 (100), 159 (86), 95 (44)

15

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 231,0729 für $[\text{M}^+]$

Gefunden: 231,0736

Beispiel 12: Synthese von Hydroxyethylbenzolsulfonamid

20

(= S7)

IUPAC: *N*-(2-Hydroxyethyl)benzolsulfonamid

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (MG = 201,05)

25

Synthese:

8,831 g Benzolsulfonsäurechlorid (0,05 mol) und 6,720 g Ethanolamin wurden 5 Stunden in 30 ml *ortho*-Xylol bei 140°C unter Rückfluss behandelt. Nach dem Abkühlen setzte sich eine viskose Flüssigkeit am Boden ab, die mittels Scheidetrichter abgetrennt wurde. Die viskose Flüssigkeit wurde in 40 ml NaOH (10%) gelöst. Anschließend wurde das Produkt mit konzentrierter Salzsäure ausgefällt und im Scheidetrichter abgetrennt. Das Produkt wurde mit 50 ml

30

Aceton versetzt und filtriert (0,2 μm). Das Aceton wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt.

Erscheinungsform: Gelbliches Öl

5

Ausbeute: 2,739 g (27%)

UV (MeOH) λ_{max} nm: 221, 265

10 IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3290, 1450, 1320, 1160

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

7,81 (2H, d, $^3J = 7,5$ Hz, C-2-H und C-6-H)

7,51 (1H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-4-H)

15 7,46 (2H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-3-H und C-5-H)

5,26 (1H, s, N-H)

3,64 (2H, t, $^3J = 5,0$ Hz, C-2'-H)

3,03 (2H, q, $^3J = 5,0$ Hz, C-1'-H)

2,31 (1H, s, O-H)

20

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

140,6 (C-1) 59,8 (C-2')

132,2 (C-4) 45,0 (C-1')

129,0 (C-3 und C-5)

25 126,3 (C-2 und C-6)

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

201 $[\text{M}]^+$ (4), 170 (100), 141 (84), 77 (52)

30 Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 201,0460 für $[\text{M}^+]$

Gefunden: 201,0460

Beispiel 13: Synthese von 4-Fluor-Hydroxyethylbenzol-
sulfonamid (= S8)

IUPAC: 4-Fluor-N-(2-hydroxyethyl)benzolsulfonamid

5 Summenformel: $C_8H_{10}NO_3SF$ (MG = 219,04)

Synthese:

9,731 g 4-Fluorbenzolsulfonsäurechlorid (0,05 mol) und 6,720 g Ethanolamin wurden 5 Stunden in 30 ml ortho-Xylol bei
10 140°C unter Rückfluss behandelt. Nach dem Abkühlen setzte sich eine viskose Flüssigkeit am Boden ab, die mittels Scheidetrichter abgetrennt wurde. Die viskose Flüssigkeit wurde in 40 ml NaOH (10%) gelöst. Anschließend wurde das Produkt mit konzentrierter Salzsäure ausgefällt und
15 abfiltriert (0,7 μm). Das Produkt wurde mit Wasser gewaschen (3 x 5 ml).

Erscheinungsform: Weißes Pulver

20 Ausbeute: 3,656 g (33%)

Schmelzpunkt (°C): 77

UV (MeOH) λ_{max} nm: 220, 270

25

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3430, 1590, 1320, 1150

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

7,81 (2H, dd, 4J (H,F) = 5,2 Hz, 3J (H,H) = 8,3 Hz, C-2-H und
30 C-6-H)

7,13 (2H, t, 3J (H,F) = 3J (H,H) = 8,3 Hz, C-3-H und C-5-H)

5,03 (1H, s, N-H)

3,66 (2H, t, 3J = 6,2 Hz, C-2'-H)

3,05 (2H, t, 3J = 4,2 Hz, C-1'-H)

1,96 (1H, s, O-H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

164,1 (C-4) 61,2 (C-2')

5 135,8 (C-1) 45,1 (C-1')

129,9 (C-2 und C-6)

116,4 (C-3 und C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

10 219 $[\text{M}]^+$ (5), 188 (100), 159 (91), 95 (56)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 219,0365 für $[\text{M}]^+$

Gefunden: 219,0367

15

Beispiel 14: Synthese von Pentylbenzolsulfonamid (= S9)

IUPAC: N-Pentylbenzolsulfonamid

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (MG = 227,10)

20

Synthese:

Zu 1,744 g Pentylamin (0,02 mol) wurden unter Rühren 1,766 g Benzolsulfonsäurechlorid (0,01 mol) hinzugetropft. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 10 ml Wasser

25

hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt.

30

Erscheinungsform: Hellbraunes Öl

Ausbeute: 2,193 g (96%)

UV (MeOH) λ_{max} nm: 216, 264

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3290, 2960, 2930, 1450, 1330, 1160

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

- 7,80 (2H, d, $^3J = 7,0$ Hz, C-2-H und C-6-H)
 5 7,51 (1H, t, $^3J = 7,0$ Hz, C-4-H)
 7,45 (2H, t, $^3J = 7,0$ Hz, C-3-H und C-5-H)
 4,32 (1H, s, N-H)
 2,89 (2H, q, $^3J = 7,0$ Hz, C-1'-H)
 1,39 (2H, m, $^3J = 6,1$ Hz, C-2'-H)
 10 1,18 (2H, m, $^3J = 3,0$ Hz, C-3'-H)
 1,17 (2H, m, $^3J = 3,0$ Hz, C-4'-H)
 0,77 (3H, t, $^3J = 7,0$ Hz, C-5'-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

- | | | | |
|----|---------------------|-------------|-------------|
| 15 | 142,1 (C-1) | 44,0 (C-1') | 14,2 (C-5') |
| | 133,5 (C-4) | 30,3 (C-2') | |
| | 130,1 (C-3 und C-5) | 29,8 (C-3') | |
| | 127,9 (C-2 und C-6) | 23,2 (C-4') | |

20 EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

227 $[\text{M}]^+$ (81), 170 (100), 141 (82), 77 (48)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 227,0976 für $[\text{M}^+]$

25 Gefunden: 227,0980

Beispiel 15: Synthese von Butyl-3-trifluormethylbenzol-
sulfonamid (= S10)

30 IUPAC: N-Butyl-3-(trifluoromethyl)benzolsulfonamid

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{SF}_3$ (MG = 281,07)

Synthese:

Zu 585 mg Butylamin (8 mmol) wurden unter Rühren 978 mg 3-Trifluormethyl-benzolsulfonsäurechlorid (4 mmol) hinzugetropft. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 20 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeengt.

10 Erscheinungsweise: Farbloses Öl

Ausbeute: 1,112 g (99%)

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 205, 220, 265

15

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3290, 2960, 2940, 1610, 1330, 1160

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

8,07 (1H, s, C-2-H)

20 7,99 (1H, d, $^3J = 7,5$ Hz, C-4-H)

7,77 (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, C-6-H)

7,62 (1H, t, $^3J = 8,0$ Hz, C-5-H)

2,93 (2H, t, $^3J = 7,0$ Hz, C-1'-H)

1,38 (2H, m, $^3J = 7,3$ Hz C-2'-H)

25 1,24 (2H, m, $^3J = 7,3$ Hz, C-3'-H)

0,79 (3H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-4'-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

140,4 (C-1) 128,2 (C-5) 30,5 (C-2')

30 130,6 (q, 2J (C,F) = 33 Hz, C-3) 123,1 (C-4)

18,7 (C-3')

129,2 (C-2) 122,1 (q, 2J (C,F) = 220 Hz, CF_3)

128,9 (C-6) 42,0 (C-1') 12,5 (C-4')

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

281 $[M]^+$ (8), 238 (100), 209 (84), 145 (58)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

5 Berechnet: 281,0697 für $[M]^+$

Gefunden: 281,0705

Beispiel 16: Synthese von Geranyl-3-trifluormethylbenzol-
sulfonamid (= S11)

10

IUPAC: *N*-[(2*E*)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-3-(trifluoromethyl)benzolsulfonamid

Summenformel: $C_{17}H_{22}NO_2SF_3$ (MG = 361,13)

15 Synthese:

Zu 919 mg Geranylamin (6 mmol) in 40 ml Dichlormethan wurden unter Rühren 1,233 g 3-Trifluormethylbenzolsulfonsäurechlorid (5 mmol) hinzugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde das überschüssige Amin mit Salzsäure (0,1M)

20

ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Das Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt erhalten.

Erscheinungsform: Hellbraunes Öl

25

Ausbeute: 1,770 g (98%)

UV (MeOH) λ_{max} nm: 205, 220, 265

30

IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3290, 2970, 2930, 1440, 1330, 1160

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

8,07 (1H, s, C-2-H)

8,00 (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, C-4-H)

7,77 (1H, d, $^3J = 8,0$ Hz, C-6-H)
 7,61 (1H, t, $^3J = 8,0$ Hz, C-5-H)
 4,95 (2H, m, $^3J = 7,0$ Hz, C-2'-H und C-6'-H)
 4,44 (1H, t, $^3J = 6,0$ Hz, N-H)
 5 3,57 (2H, q, $^3J = 6,5$ Hz, C-1'-H)
 1,89 (2H, q, $^3J = 8,0$ Hz, C-5'-H)
 1,83 (2H, t, $^3J = 8,0$ Hz, C-4'-H)
 1,59 (3H, s, C-3'-Me)
 1,49 (3H, s, C-7'-Me) 1,48 (3H, s, C-8')

10

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

141,7 (C-3') 129,8 (C-6) 41,1 (C-1') 16,2 (C-3'-Me)
 141,6 (C-1) 129,2 (C-5) 39,3 (C-4')
 131,9 (C-3) 124,2 (C-2') 26,1 (C-8')
 15 131,6 (C-7') 123,5 (C-4) 25,6 (C-7'-Me)
 130,3 (C-2) 118,1 (C-6') 17,6 (C-5')

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

361 $[\text{M}]^+$ (39), 238 (100), 209 (67), 152 (75), 145 (58)

20

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 361,1323 für $[\text{M}^+]$

Gefunden: 361,1333

25 Beispiel 17: Synthese von Laurylbenzolsulfonamid (= S12)

IUPAC: N-Dodecylbenzolsulfonamid

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$ (MG = 325,21)

30 Synthese:

Zu 370 mg Dodecylamin (2 mmol) in 10 ml Dichlormethan wurden unter Rühren 177 mg Benzolsulfon-säurechlorid (1 mmol) hinzugeotropft. Nach dem Abkühlen des Reaktionsansatzes wurden 10 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt

mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt.

5

Erscheinungsform: Farblose Kristalle

Ausbeute: 323 mg (99%)

10

Schmelzpunkt (°C): 59-61

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 221, 265

IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3280, 2850, 1470, 1330, 1160

15

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

7,86 (2H, d, ³J = 8,0 Hz, C-2-H und C-6-H)

7,49 (1H, t, ³J = 6,9 Hz, C-4-H)

7,44 (2H, t, ³J = 8,0 Hz, C-3-H und C-5-H)

20

5,61 (1H, t, ³J = 6,0 Hz, N-H)

2,86 (2H, q, ³J = 7,0 Hz, C-1'-H)

1,39 (2H, m, ³J = 7,1 Hz, C-2'-H)

1,19 (18H, m, C-3'-H bis C-11'-H)

0,82 (3H, t, ³J = 6,8 Hz, C-12'-H)

25

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm):

139,9 (C-1) 43,0 (C-1') 13,9 (C-12')

132,4 (C-4) 31,7 (C-2')

128,7 (C-3 und C-5) 29,2 (7C, m, C-3' bis C-10')

30

126,8 (C-2 und C-6) 22,5 (C-11')

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

325 [M]⁺ (9), 184 (88), 170 (100), 158 (58), 141 (64), 77 (21)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 325,2076 für $[M^+]$

Gefunden: 325,2080

5 Beispiel 18: Synthese von Butyl-4-nitro-3-trifluormethyl-
benzolsulfonamid (= S13)

IUPAC: N-Butyl-4-nitro-3-(trifluoromethyl)benzolsulfonamid

Summenformel: $C_{11}H_{13}N_2O_4SF_3$ (MG = 326,05)

10

Synthese:

Zu 146 mg Butylamin (2 mmol) wurden unter Rühren 290 mg 4-Nitro-3-trifluormethylbenzolsulfonsäurechlorid (1 mmol) in 10 ml Dichlormethan hinzugetropft. Nach dem Abkühlen des
15 Reaktionsansatzes wurden 20 ml Wasser hinzugegeben und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (3 x 5 ml) und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt.

20

Erscheinungsform: Weißes Pulver

Ausbeute: 323 mg (99%)

25

Schmelzpunkt ($^{\circ}C$): 99

UV (MeOH) λ_{max} nm: 205, 250

IR. (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3280, 2960, 1550, 1430, 1310, 1160, 1150

30

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):

8,28 (1H, s, C-2-H)

8,19 (1H, d, 3J = 8,3 Hz, C-5-H)

7,98 (1H, d, 3J = 8,3 Hz, C-6-H)

4,62 (1H, s, N-H)

3,03 (2H, q, $^3J = 6,3$ Hz, C-1'-H)

1,49 (2H, m, $^3J = 7,3$ Hz C-2'-H)

1,31 (2H, m, $^3J = 7,3$ Hz, C-3'-H)

5 0,87 (3H, t, $^3J = 7,3$ Hz, C-4'-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

149,9 (C-4) 126,8 (C-5) 31,7 (C-2')

144,9 (C-1) 125,0 (C-3) 19,6 (C-3')

10 131,8 (C-2) 123,5 (q, 2J (C,F) = 188 Hz, CF_3)

126,9 (C-6) 43,2 (C-1') 13,4 (C-4')

EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

326 $[\text{M}]^+$ (14), 285 (22), 283 (100), 254 (82), 190 (53), 55
15 (17)

Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

Berechnet: 326,0548 für $[\text{M}]^+$

Gefunden: 326,0553

20

Beispiel 19: Synthese von Geranyl-4-nitro-3-trifluormethyl-
benzolsulfonamid (= S14)

25

IUPAC: N-[(2E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-4-nitro-3-(trifluoromethyl)-benzolsulfonamid

Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}_3$ (MG = 406,12)

Synthese:

30

Zu 307 mg Geranylamin (2 mmol) wurden unter Rühren 290 mg 4-Nitro-3-trifluormethylbenzolsulfonsäurechlorid (1 mmol) in 20 ml Dichlormethan hinzugegossen. Nach Beendigung der Reaktion wurde das überschüssige Amin mit Salzsäure (0,1M) ausgeschüttelt (3 x 10 ml). Das Dichlormethan wurde am

Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt erhalten.

Erscheinungsform: Gelbliches Öl

5

Ausbeute: 386 mg (95%)

UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 205, 250

10 IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3300, 2920, 1610, 1430, 1160

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

8,23 (1H, s, C-2-H)

8,14 (1H, d, $^3J = 8,5$ Hz, C-5-H)

15 7,92 (1H, d, $^3J = 8,5$ Hz, C-6-H)

4,97 (2H, m, C-2'-H und C-6'-H)

4,48 (1H, t, $^3J = 5,8$ Hz, N-H)

3,63 (2H, q, $^3J = 5,8$ Hz, C-1'-H)

1,88 (2H, q, $^3J = 7,5$ Hz, C-5'-H)

20 1,85 (2H, t, $^3J = 7,5$ Hz, C-4'-H)

1,61 (3H, s, C-3'-Me)

1,53 (3H, s, C-7'-Me)

1,50 (3H, s, C-8')

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm):

25 149,9 (C-4) 131,8 (C-7') 123,3 (C-2') 26,1 (C-8')

145,2 (C-1) 127,0 (C-6) 117,7 (C-6') 25,6 (C-7'-Me)

142,4 (C-3') 126,9 (C-5) 41,2 (C-1') 17,6 (C-5')

132,1 (C-2) 124,7 (C-3) 39,3 (C-4') 16,2 (C-3'-Me)

30 EI-MS (70 eV): m/z (rel. int.):

406 $[\text{M}]^+$ (77), 363 (55), 152 (96), 136 (51), 123 (100), 99 (99)

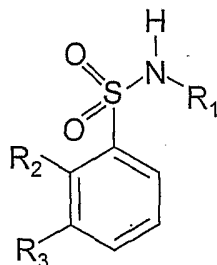
Massenfeinbestimmung (HR-EI-MS):

35 Berechnet: 406,1174 für $[\text{M}]^+$

Gefunden: 406,1175

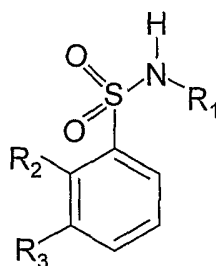
Ansprüche

1. Verwendung eines Benzolsulfonamid-Derivats der Formel



5 wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder eine Nitrogruppe bedeutet, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des
10 Prostatakarzinoms.

2. Verwendung eines Benzolsulfonamid-Derivats der Formel



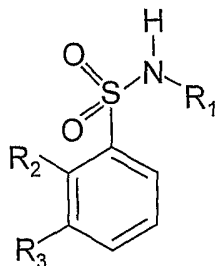
wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff
15 steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder eine Nitrogruppe bedeutet, zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms.

20 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Prostatakarzinom therapieresistent gegen Androgen-Antagonisten ist.

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Androgen-Antagonist aus der Gruppe ausgewählt ist, die Bicalutamid, Flutamid, Hydroxyflutamid, Nilutamid und Cyproteronacetat umfasst.

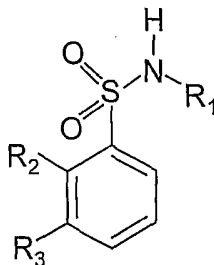
5

5. Verwendung eines Benzolsulfonamid-Derivats der Formel



wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder eine Nitrogruppe bedeutet, als Leitsubstanz zur Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms.

15 6. Pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung zumindest ein Benzolsulfonamid-Derivat der Formel



20 enthält, wobei R₁ für einen aliphatischen C₁- bis C₁₂-Kohlenwasserstoff steht, R₂ Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C₁-Rest ist; und R₃ Wasserstoff oder eine Nitrogruppe bedeutet.

7. Verfahren zur Isolierung von N-Butylbenzolsulfonamid aus biologischem Material, umfassend die Schritte:

- a. Zerkleinern des biologischen Materials,
- b. Extrahieren des biologischen Materials mit einem Lösungsmittel, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die einwertige C₁- bis C₄-Alkohole und leichtflüchtige, (teil)-halogenierte C₁-Kohlenwasserstoffe umfasst;
- c. Fraktionieren des Extrakts,
- d. Isolierung von N-Butylbenzolsulfonamid aus den N-Butylbenzolsulfonamid enthaltenden Fraktionen.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das biologische Material Rinde des afrikanischen Pflaumenbaums *P. africana* ist.

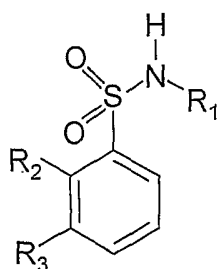
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Extraktion eine selektive Extraktion mittels einer Reihe von aufeinander folgenden Lösungsmitteln mit zunehmender Polarität ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Fraktionierung des Extraktes mittels Gradientenextrographie erfolgt, wobei die Polarität der Eluenten zunimmt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolierung von N-Butylbenzolsulfonamid aus den Fraktionen mittels präparativer HPLC erfolgt.

12. Benzolsulfonamid-Derivate zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie und/oder des Prostatakarzinoms, gekennzeichnet durch die Formel

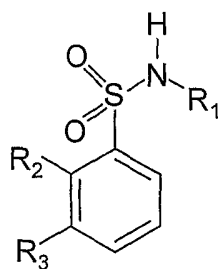
45



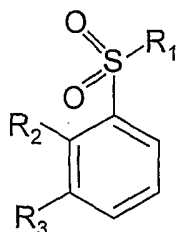
wobei R_1 für einen aliphatischen C_1 - bis C_{12} -Kohlenwasserstoff steht, R_2 Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C_1 -Rest ist; und R_3 Wasserstoff oder eine

5 Nitrogruppe bedeutet

13. Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonamid-Derivaten der Formel



10 wobei R_1 für einen aliphatischen C_1 - bis C_{12} -Kohlenwasserstoff steht, R_2 Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C_1 -Rest ist; und R_3 Wasserstoff oder eine Nitrogruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein Benzolsulfonsäure-Derivat der Formel



15

wobei R_1 für Halogen steht, R_2 Wasserstoff oder ein vollständig oder teilweise halogenierter C_1 -Rest ist; und R_3

Wasserstoff oder Nitro bedeutet, mit einem primären aliphatischen Amin umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan oder Ether ausgeschüttelt wird.

- 5 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das primäre aliphatische Amin aus der Gruppe ausgewählt ist, die C₁- bis C₁₂- aliphatische Kohlenwasserstoffe umfasst, und vorzugsweise Butylamin oder Geranylamin ist.

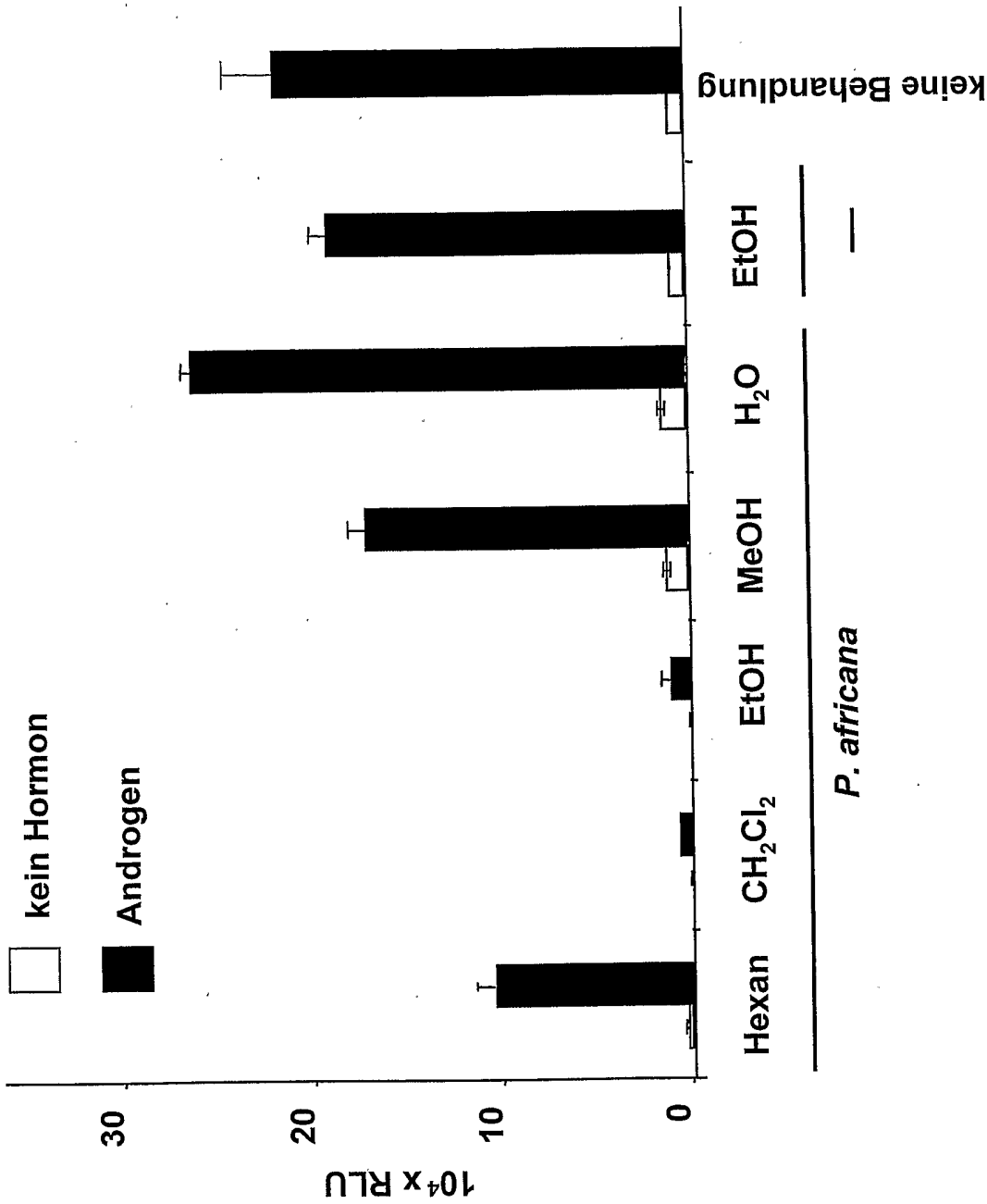


FIG. 1

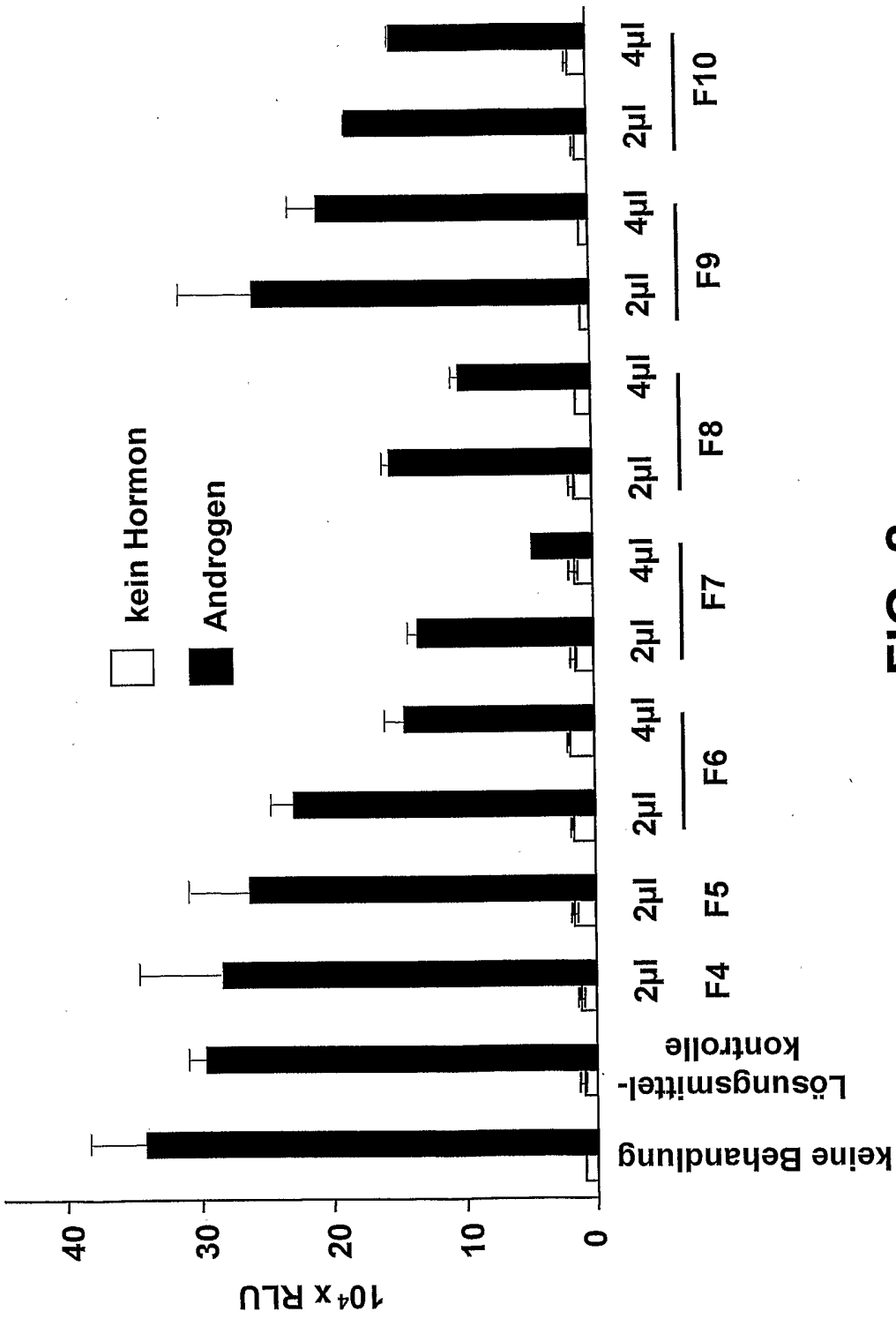


FIG. 2

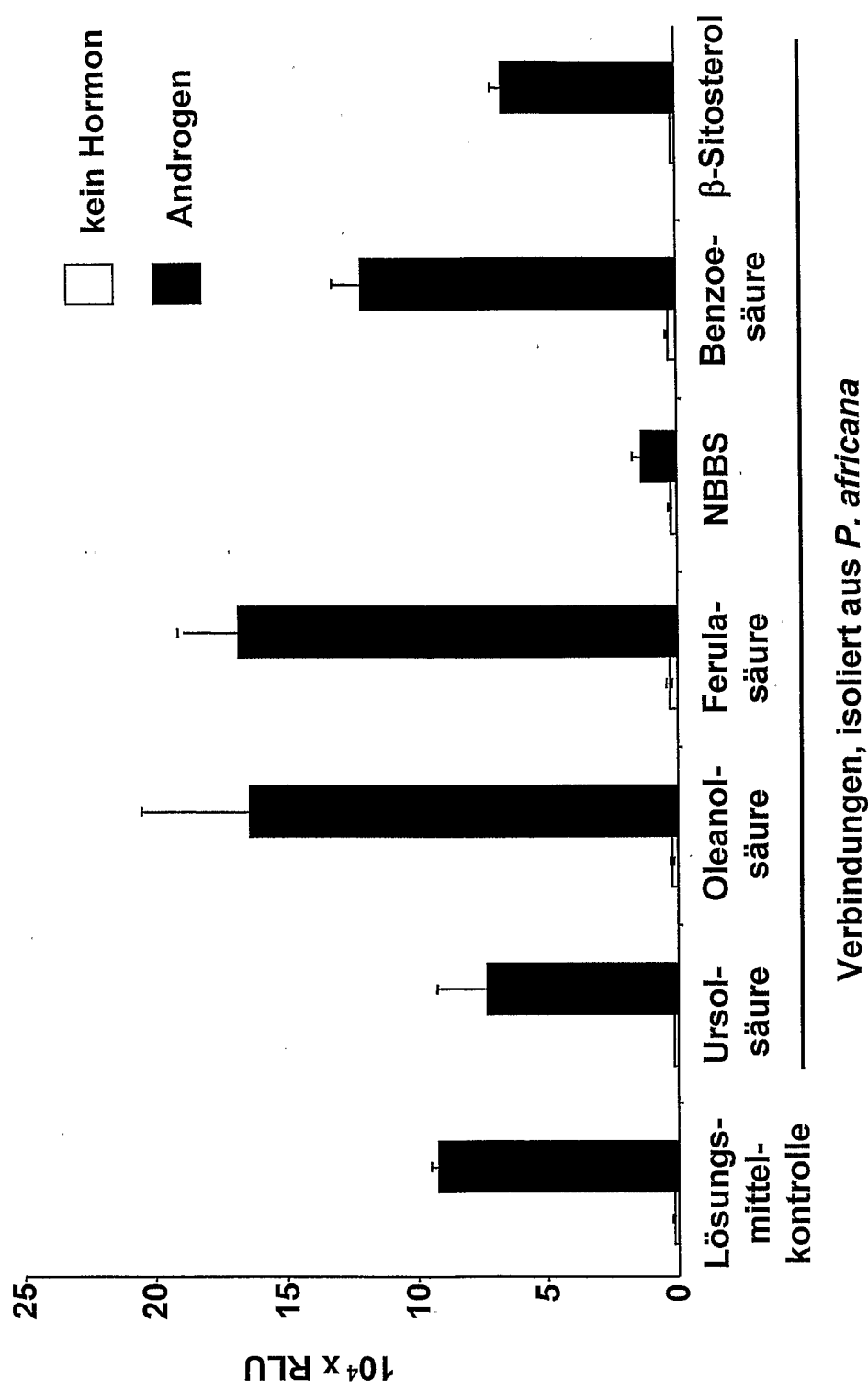


FIG. 3

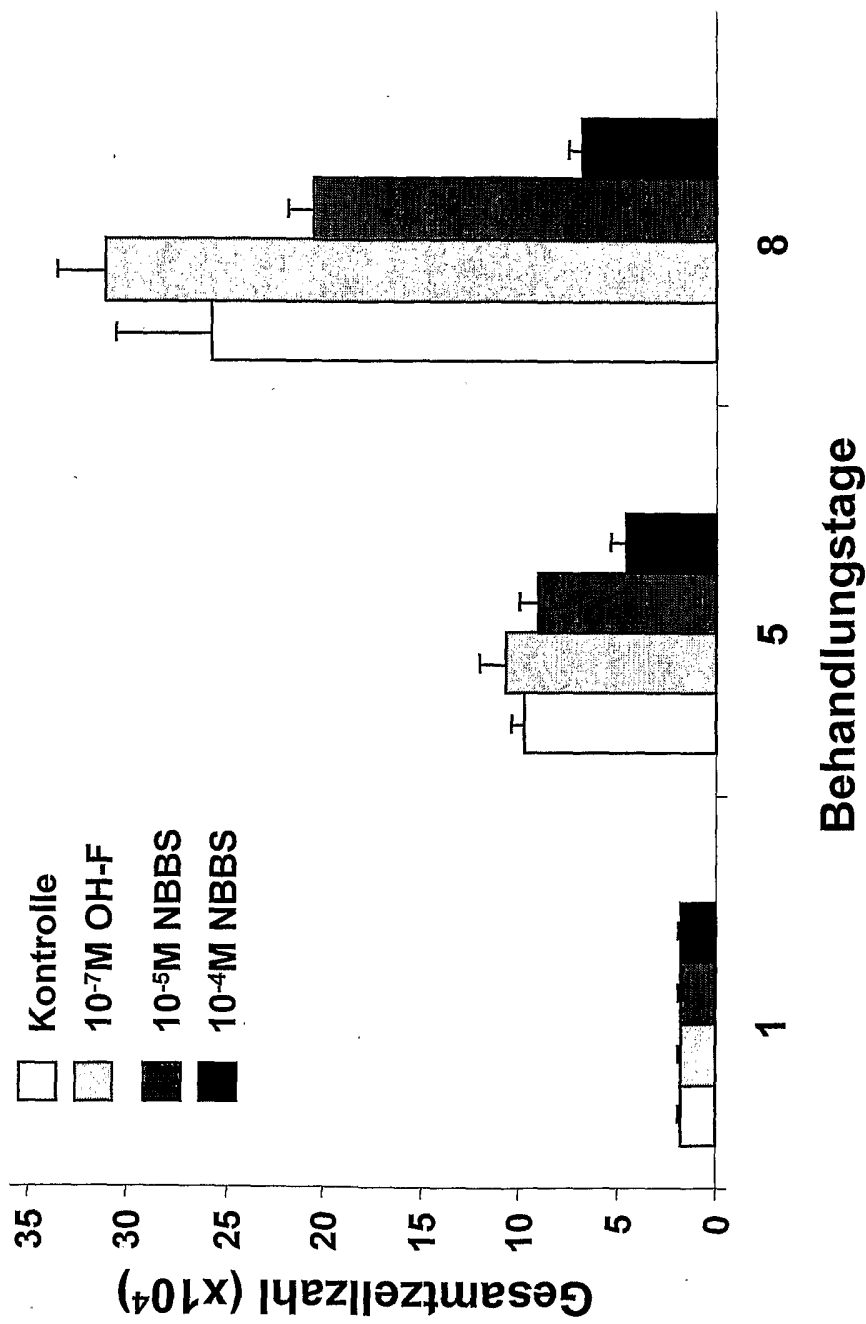
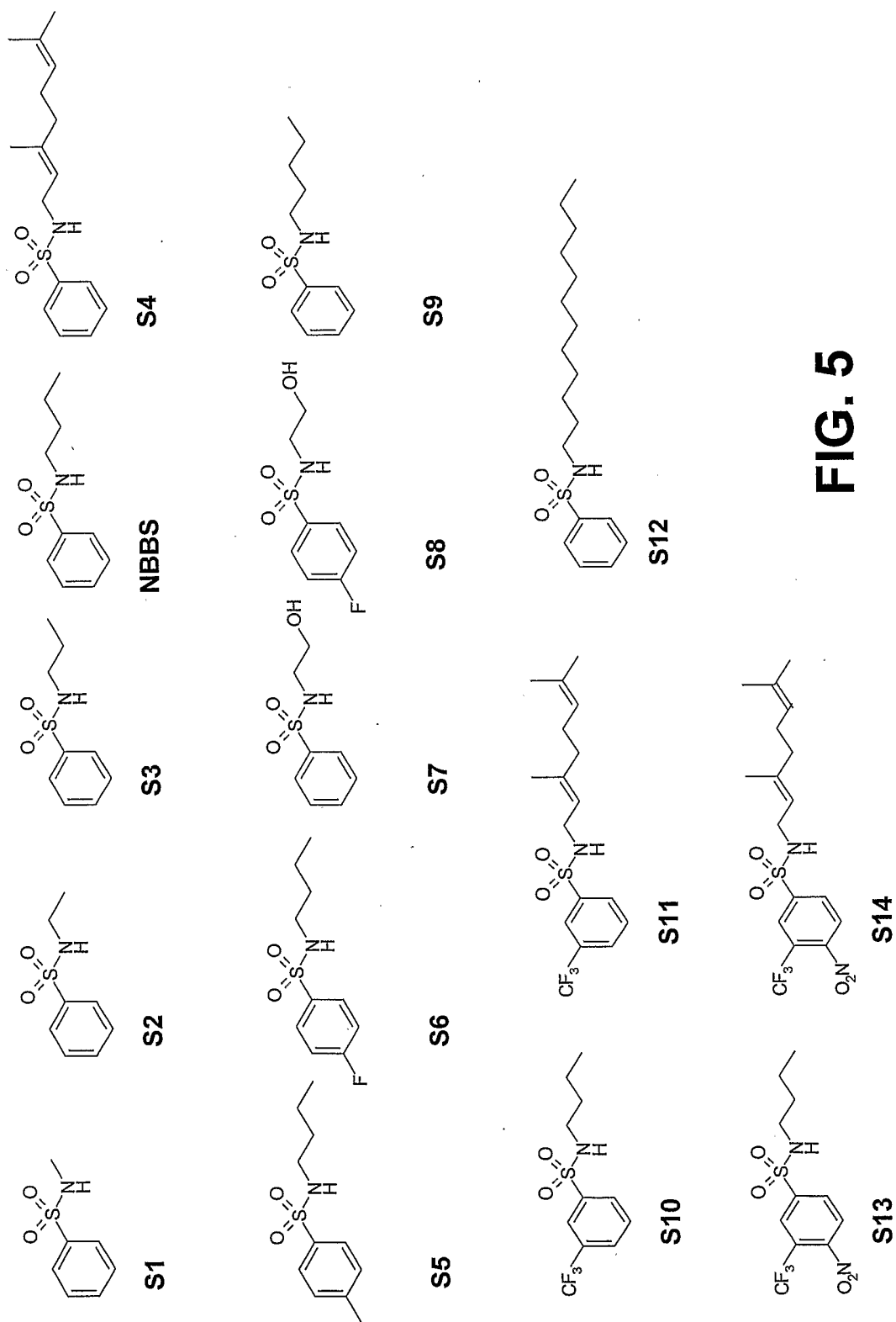


FIG. 4

**FIG. 5**

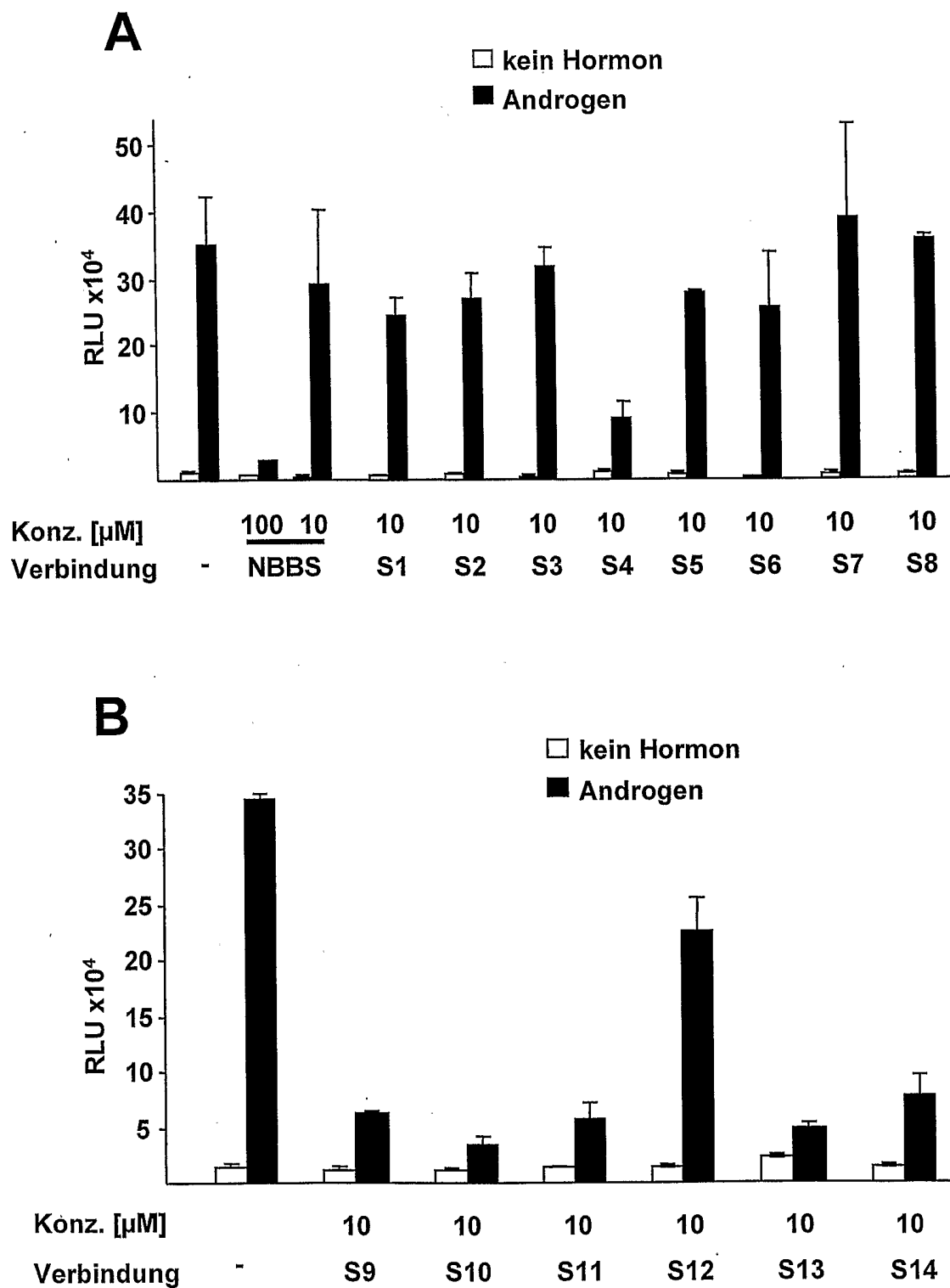


FIG. 6