



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 413 T2 2007.03.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 442 030 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 413.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/31568**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 802 117.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/035629**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **01.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **30.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.03.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 277/36 (2006.01)**

**C07D 333/34 (2006.01)**

**A61K 31/38 (2006.01)**

**A61K 31/425 (2006.01)**

**A61P 25/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**352012 P 25.10.2001 US**

(73) Patentinhaber:

**Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind., US**

(74) Vertreter:

**Spott, Weinmiller & Böhm, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**DE DIOS, Lilly, Alfonso, 28100 Alcobendas, ES; GROSSMAN, Sue, Cora, Indianapolis, IN 46250, US; HIPSKIND, Arthur, Philip, New Palestine, IN 46163, US; LIN, Ho-Shen, Indianapolis, IN 46217, US; LOBB, Lynn, Karen, Indianapolis, IN 46219, US; LOPEZ DE URALDE GARMENDIA, Lilly, Beatriz, 28100 Alcobendas, ES; LOPEZ, Eduardo, Jose, Fishers, IN 46038, US; MADER, Margaret, Mary, Fishers, IN 46038, US; RICHETT, Enrico, Michael, Indianapolis, IN 46250, US; SHIH, Chaun, Carmel, IN 46033, US**

(54) Bezeichnung: **THIOPHEN- UND THIAZOLSULFONAMIDE ALS ANTINEOPLASTISCHE MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

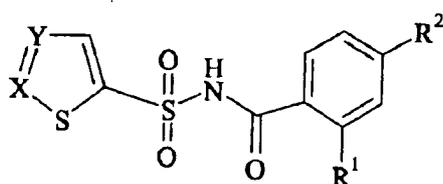
**[0001]** In den letzten Jahren wurden fundamentale Fortschritte bei der Entwicklung von chemischen Mitteln und Therapieplänen gemacht, um neoplastische Erkrankungen zu bekämpfen. Trotz dieser anhaltenden Fortschritte verursachen Krebsarten weiterhin ein nicht tolerierbares Ausmaß an Schmerz und Leiden für den Menschen. Der Bedarf für neue und bessere Verfahren zur Behandlung von malignen Neoplasmen und Leukämien fördert weiterhin die Anstrengungen, neue Verbindungsklassen zu erzeugen, speziell im Bereich der inoperablen oder metastasierenden soliden Tumoren. Die letzte Informationslawine bezüglich grundlegender biologischer Verfahren, die bei Neoplasmen beteiligt sind, hat zu einem tieferen Verständnis bezüglich der Heterogenität von Tumoren geführt. Aufgrund dieser extremen Heterogenität unter den Populationen an neoplastischen Zellen sollten neue chemotherapeutische Mittel ein weites Aktivitätsspektrum und einen annehmbaren therapeutischen Index aufweisen. Zusätzlich müssen solche Mittel chemisch stabil und mit anderen Mitteln kompatibel sein. Es ist auch wichtig, dass jeder chemotherapeutische Verabreichungsplan so bequem und schmerzfrei wie möglich für den Patienten sein soll.

**[0002]** Die Chemotherapie und Bestrahlung werden häufig bei der Behandlung von Krebs verwendet und obwohl sie oft eine Reaktion in der malignen Erkrankung hervorrufen, sind sie selten heilend. Die meisten soliden Tumoren nehmen an Masse durch die Proliferation von malignen Zellen und Stromazellen, einschließlich Endothelzellen zu. Um einen Tumor auf mehr als 2-3 Zentimeter Durchmesser wachsen zu lassen, muss er Gefäße bilden, ein Prozess, der als Angiogenese bekannt ist. Von einer Unterdrückung der durch Tumoren induzierten Angiogenese durch Angiostatin und Endostatin wurde berichtet, dass sie zu einer Antitumoraktivität führt (O'Reilly et al., Cell. 88, 277-285 (1997)). Da die Angiogenese eine kritische Komponente der Massenexpansion der meisten soliden Tumoren ist, stellt die Entwicklung von neuen Mitteln zur Hemmung dieses Prozesses einen vielversprechenden Ansatz für die Antitumortherapie dar. Diesem Ansatz zur Antitumortherapie könnten die toxischen Nebenwirkungen oder Arzneimittelresistenz induzierenden Eigenschaften der herkömmlichen Chemotherapie fehlen (Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Reihe 92, Seiten 65-82, Wiley-Liss Inc. (1998)). Die US 5 302 724 A, WO 98 14 440 A und EP 0 560 554 A betreffen Verbindungen, die eine Sulfonylharnstoffgruppe umfassen, zur Behandlung von sensitiven Neoplasmen.

**[0003]** Die EP 0 513 979 A betrifft eine breite Klasse an Furanyl- oder Thienylphenylmethylimidazolderivaten (welche einen Sulfonylaminocarbonylrest umfassen), die dem Bericht nach eine Aktivität als Angiotensin II Agonisten aufweisen und so zur Behandlung von Hypertension und kongestivem Herzversagen brauchbar sind.

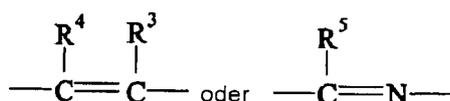
**[0004]** Die vorliegende Erfindung liefert neue N-Benzoylheteroarylsulfonamidverbindungen, die bei der Behandlung von empfindlichen Neoplasmen brauchbar sind.

**[0005]** Die vorliegende Erfindung liefert eine Verbindung der Formel I



I

worin -X=Y- steht für



R<sup>1</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> steht für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio oder Halogen,

R<sup>4</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, das wahlweise substituiert ist mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkoxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio, CF<sub>3</sub>, S-Phenyl und Pyridinyl,

R<sup>5</sup> für Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz hiervon.

**[0006]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einem Verfahren zur Behandlung von sensitiven Neoplasmen bei einem Säuger verwendet werden, das die Verabreichung einer onkolytisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Basenadditionssalzes hiervon an einen Säuger umfasst, der einer solchen Behandlung bedarf.

**[0007]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in einem Verfahren zur Unterdrückung der Tumorigenese bei einem Säuger verwendet werden, das die Verabreichung einer die Angiogenese unterdrückenden Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an einen Säuger umfasst, der einer solchen Behandlung bedarf.

**[0008]** Die vorliegende Erfindung liefert auch eine pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz hiervon und einen oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe umfasst.

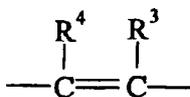
**[0009]** Die Erfindung liefert auch die Verwendung eine Verbindung der Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von empfindlichen Neoplasmen. Zusätzlich liefert die Erfindung eine pharmazeutische Formulierung zur Behandlung von sensitiven Neoplasmen, die eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

**[0010]** Die allgemeinen chemischen Ausdrücke, die in den obigen Formeln verwendet werden, haben ihre gewöhnlichen Bedeutungen. Beispielsweise umfasst der Ausdruck "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl", Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sek-Butyl-, tert-Butyl-, Pentyl- und Hexylreste. Der Ausdruck "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkyl" ist innerhalb der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl enthalten und wird verwendet, um Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl zu bezeichnen. Der Ausdruck "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy" wird verwendet, um eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylgruppe zu bezeichnen, die an das Grundmolekül über ein Sauerstoffatom gebunden ist und umfasst die Gruppen Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy und dergleichen. Der Ausdruck "Halogen" wird verwendet, um Chlor, Brom, Fluor und Iod zu bezeichnen.

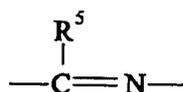
**[0011]** Der Ausdruck "Säuger" wird verwendet, um verschiedene warmblütige Vertebraten der Klasse Mammalia zu bezeichnen, vor allem den Menschen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie Haare auf der Haut haben und die Weibchen milchbildende Brustdrüsen, um die Jungen zu ernähren.

**[0012]** Während alle Verbindungen der Formel I brauchbare antineoplastische Mittel sind, sind bestimmte Verbindungsklassen bevorzugt. Die folgenden Paragraphen beschreiben solche bevorzugten Klassen.

- a) R<sup>1</sup> steht für Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder CF<sub>3</sub>,
- b) R<sup>1</sup> steht für Chlor, Brom, Fluor, Methyl oder CF<sub>3</sub>,
- c) R<sup>1</sup> steht für Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,
- d) R<sup>1</sup> steht für Chlor,
- e) R<sup>1</sup> steht für Brom,
- f) R<sup>1</sup> steht für Methyl,
- g) R<sup>1</sup> steht für CF<sub>3</sub>,
- h) R<sup>2</sup> steht für Halogen, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder CF<sub>3</sub>,
- i) R<sup>2</sup> steht für Chlor, Brom, Nitro, Methyl oder CF<sub>3</sub>,
- j) R<sup>2</sup> steht für Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,
- k) R<sup>2</sup> steht für Chlor,
- l) R<sup>2</sup> steht für Brom,
- m) R<sup>2</sup> steht für Methyl,
- n) R<sup>2</sup> steht für NO<sub>2</sub>,
- o) R<sup>2</sup> steht für CF<sub>3</sub>,
- p) -X=Y- steht für



- q) -X=Y- steht für



- r) R<sup>3</sup> steht für H, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio,  
s) R<sup>3</sup> steht für H, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy oder Methylthio,  
t) R<sup>3</sup> steht für H oder Halogen,  
u) R<sup>3</sup> steht für H,  
v) R<sup>3</sup> steht für Brom,  
w) R<sup>3</sup> steht für Chlor,  
x) R<sup>3</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,  
y) R<sup>3</sup> steht für Methyl,  
z) R<sup>3</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy,  
aa) R<sup>3</sup> steht für Methoxy,  
bb) R<sup>3</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio,  
cc) R<sup>3</sup> steht für Methylthio,  
dd) R<sup>4</sup> steht für H, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, das optional substituiert ist mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, Cyano, S-Phenyl oder Pyridinyl,  
ee) R<sup>4</sup> steht für H, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, Methylthio, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, Methoxy, Cyano, S-Phenyl oder Pyridinyl,  
ff) R<sup>4</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,  
gg) R<sup>4</sup> steht für Methyl,  
hh) R<sup>4</sup> steht für Ethyl,  
ii) R<sup>4</sup> steht für Propyl,  
jj) R<sup>4</sup> steht für Halogen,  
kk) R<sup>4</sup> steht für Chlor,  
ll) R<sup>4</sup> steht für Brom,  
mm) R<sup>4</sup> steht für Wasserstoff,  
nn) R<sup>4</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy,  
oo) R<sup>4</sup> steht für Methoxy,  
pp) R<sup>4</sup> steht für -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl),  
qq) R<sup>4</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, das wahlweise mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy substituiert ist,  
rr) R<sup>4</sup> steht für CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  
ss) R<sup>4</sup> steht für Cyano,  
tt) R<sup>4</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio,  
uu) R<sup>4</sup> steht für S-Phenyl,  
vv) R<sup>4</sup> steht für Pyridinyl,  
ww) R<sup>5</sup> steht für Halogen,  
xx) R<sup>5</sup> steht für Chlor,  
yy) R<sup>5</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy,  
zz) R<sup>5</sup> steht für Methoxy,  
aaa) R<sup>5</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,  
bbb) R<sup>5</sup> steht für Methyl,  
ccc) R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> stehen unabhängig für Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl,  
ddd) R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> stehen für Chlor, Brom oder R<sup>1</sup> steht für Methyl und R<sup>2</sup> steht für Chlor,  
eee) R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> stehen für Chlor,  
fff) R<sup>1</sup> steht für Methyl und R<sup>2</sup> steht für Chlor.

**[0013]** Es ist verständlich, dass die obigen Klassen unter Bildung von zusätzlichen bevorzugten Klassen kombiniert werden können.

**[0014]** Die Verbindungen der Formel 1 sind antineoplastische Mittel. Daher sind die Verbindungen der Formel I brauchbar in einem Verfahren zur Behandlung eines empfindlichen Neoplasmas bei einem Säuger, das die Verabreichung einer onkolytisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I an einen Säuger umfasst, der einer solchen Behandlung bedarf. Die Verbindungen der Formel 1 werden zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von sensitiven Neoplasmen verwendet. Die vorliegenden Verbindungen dürften bei der Behandlung von sensitiven Neoplasmen einschließlich Tumoren und Carzinomen brauchbar sein, wie Neoplasmen des zentralen Nervensystems: Glioblastom multiforme, Astrocytom, Oligodendroglialtumore, ependymale und choroide Plexustumore, Pinealtumore, Neuronaltumore, Medulloblastom, Schwannom, Meningiom, Meningealsarkom, Neoplasmen des Auges: Basalzellcarzinom, squamöses Zellcarzinom, Melanom, Rhabdomyosarcom, Retinoblastom, Neoplasmen der endokrinen Drüsen: Hypophysenneoplasmen, Neoplasmen der

Schilddrüse, Neoplasmen des Nebennierencortex, Neoplasmen des neuroendokrinen Systems, Neoplasmen des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems, Neoplasmen der Gonaden, Neoplasmen des Kopfs und des Halses: Kopf- und Halskrebs, Tumoren des Mundraums, des Pharynx, des Larynx und odontogene Tumoren, Neoplasmen des Thorax: großzelliges Lungencarcinom, kleinzelliges Lungencarcinom, nicht-kleinzelliges Lungencarcinom, malignes Mesotheliom, Thymome, primäre Keimzelltumoren des Thorax, Neoplasmen des Nahrungswegs: Neoplasmen des Ösophagus, Neoplasmen des Magens, Neoplasmen der Leber, Neoplasmen der Gallenblase, Neoplasmen des exokrinen Pankreas, Neoplasmen des Dünndarms, des Blinddarms und Peritoneums, Adenocarzinome des Dickdarms und des Rektums, Neoplasmen des Anus, Neoplasmen des Genitourinaltrakts: Nierenzellcarcinom, Neoplasmen des Nierenbeckens und des Harnleiters, Neoplasmen der Blase, Neoplasmen der Urethra, Neoplasmen der Prostata, Neoplasmen des Penis, Neoplasmen der Hoden, Neoplasmen der weiblichen Reproduktionsorgane: Neoplasmen der Vulva und Vagina, Neoplasmen des Zervix, Adenocarcinom des Corpus Uteri, Ovarkrebs, gynäkologische Sarkome, Neoplasmen der Brust, Neoplasmen der Haut: Basalzellcarzinome, squamöses Zellcarcinom, Dermatofibrosarcom, Merkel Zelltumor, malignes Melanom, Neoplasmen des Knochens und der Weichteile: Osteogenes Sarcom, malignes fibröses Histiocytom, Chondrosarcom, Ewing's Sarkom, primitiver neuroektodermaler Tumor, Angiosarcom, Neoplasmen des hämatopoetischen Systems: Myelodysplastische Syndrome, akute myeloide Leukämie, chronisch myeloide Leukämie, akute lymphozytäre Leukämie, HTLV-1 und T-Zelleukämie/Lymphome, chronisch lymphozytäre Leukämie, Haarzelleukämie, Hodgkin Erkrankung, non-Hodgkin Lymphome, Mastzelleukämie und Neoplasmen bei Kindern: Akute lymphoblastische Leukämie, akute myelozytäre Leukämien, Neuroblastom, Knochentumoren, Rhabdomyosarcom, Lymphome und Nierentumoren. Insbesondere dürften die vorliegenden Verbindungen bei der Behandlung von soliden Tumoren, speziell Tumoren des Dickdarms und des Rektums brauchbar sein. Es ist bevorzugt, dass der zu behandelnde Säuger, der durch die Verabreichung der Verbindungen der Formel I behandelt wird, ein Mensch ist.

**[0015]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind von Natur aus sauer und können demnach mit einer Vielzahl an anorganischen und organischen Basen, einschließlich Aminen und quarternären Ammoniumbasen unter Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Basenadditionssalzen reagieren. Es ist bevorzugt die Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch annehmbaren Basenadditionssalze zur leichteren Verabreichung umzuwandeln, wenn wässrige Lösungen der in Frage kommenden Verbindung erforderlich sind. Die Verbindungen der Formel I können mit basischen Materialien reagieren, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxiden, Carbonaten und Bicarbonaten, einschließlich ohne Einschränkung Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid und Lithiumhydroxid, um pharmazeutisch annehmbare Salze zu bilden, wie das entsprechende Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Calciumsalz. Die Natrium- und Kaliumsalze sind besonders bevorzugt.

**[0016]** Beispiele für Amine, die zur Bildung von Salzen geeignet sind, sind folgende: Primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische und aromatische Amine, wie Methylamin, Ethylamin, Propylamin, i-Propylamin, die vier isomeren Butylamine, Dimethylamin, Diethylamin, Diethanolamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Di-n-butylamin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Chinuklidin, Pyridin, Chinolin und Isochinolin, speziell Ethyl-, Propyl-, Diethyl- oder Triethylamin, aber insbesondere Isopropylamin und Diethanolamin.

**[0017]** Beispiele für quarternäre Ammoniumbasen sind im allgemeinen die Kationen der Hydroxyammoniumsalze, beispielsweise das Tetramethylammoniumkation, das Trimethylbenzylammoniumkation, das Triethylbenzylammoniumkation, das Tetraethylammoniumkation oder das Trimethylethylammoniumkation, aber auch das Ammoniumkation.

**[0018]** Der Fachmann erkennt, dass die Einführung von bestimmten Substituenten eine Asymmetrie in den Verbindungen der Formel I hervorruft. Die vorliegende Erfindung umfasst alle Enantiomere und Enantiomeregemische, einschließlich Razemate. Es ist bevorzugt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, die chirale Zentren umfassen, einzelne Enantiomere sind. Die vorliegende Erfindung umfasst ferner alle Diastereomere.

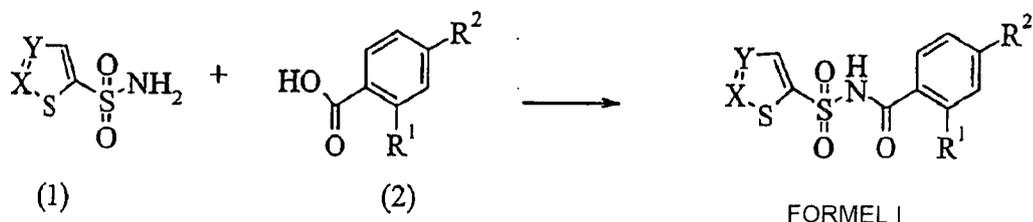
**[0019]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch eine Vielzahl an Verfahren hergestellt werden, von denen einige in den folgenden Schemata erläutert sind. Es ist für den Fachmann ersichtlich, dass die einzelnen Schritte in den folgenden Schemata variiert werden können, um die Verbindungen der Formel I bereitzustellen. Einige diese Variationen werden im folgenden diskutiert.

**[0020]** Die bestimmte Reihenfolge der Schritte, die zur Herstellung der Verbindungen der Formel I erforderlich ist, hängt ab von der bestimmten zu synthetisierenden Verbindung, der Ausgangsverbindung und der relativen

Labilität der substituierten Reste.

**[0021]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch dem Fachmann gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Im allgemeinen können die Verbindungen der Formel I durch Kupplung eines geeignet substituierten Thienyl- oder Thiazolysulfonamids mit einer geeignet substituierten Benzoesäure hergestellt werden, wie dies in den folgenden Schemata beschrieben ist. Die Variablen  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y sind wie vorher definiert.

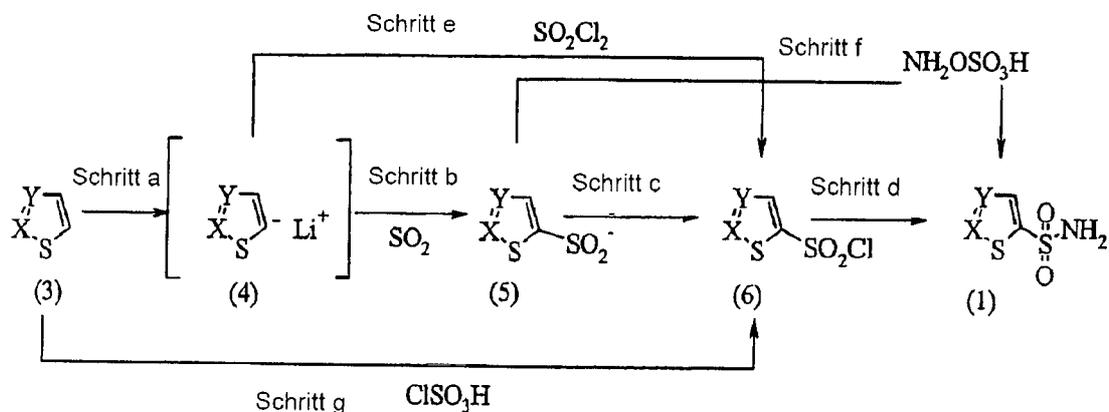
Syntheschema I



**[0022]** Die optional substituierte Benzoesäure wird an ein geeignetes Sulfonamid unter Standardpeptidkuppelungsbedingungen gekuppelt, die dem Fachmann bekannt sind. Genauer gesagt werden die Thienyl- oder die Thiazolysulfonamide und die Benzoesäure in Gegenwart eines Peptidkuppelungsreagenzes gekuppelt, wahlweise in Gegenwart eines Katalysators. Geeignete Peptidkuppelungsreagenzien umfassen N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) und 1-(3-(1-Pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylcarbodiimid (PEPC). Es wurden Polymer-geträgerte Formen von EDC (Tetrahedron Letters, 34 (48), 7685 (1993)) und PEPC (US 5 792 763 A) beschrieben und sind zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sehr brauchbar. Geeignete Katalysatoren zur Kupplungsreaktion umfassen N,N-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP). Alle Reagenzien können in einem geeigneten Lösemittel, typischerweise Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diethylether vereinigt werden und werden für 1 bis 72 Stunden bei einer Temperatur von Umgebungstemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Lösemittels gerührt. Wenn überschüssiges oder nicht abreagiertes Sulfonamid oder Benzoesäure im Reaktionsgemisch verbleiben, können diese durch die Zugabe eines geeigneten sauren oder basischen Harzes, gefolgt von einer Filtration entfernt werden. Alternativ dazu können diese Reagenzien durch extraktive Techniken entfernt werden. Das gewünschte Produkt kann durch Standardextraktions- und Standardkristallisationstechniken isoliert und durch Chromatographie oder Kristallisation gereinigt werden, wie dies erforderlich oder gewünscht ist. Wenn Polymer-gebundene Reagenzien verwendet werden, können diese bequemerweise durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

**[0023]** Die erforderlichen Benzoesäuren und Sulfonamide sind entweder im Handel erhältlich oder können durch dem Fachmann gut bekannte Verfahren hergestellt werden, wie in den folgenden Syntheschemata. Die Variablen  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Y sind wie vorher definiert und Z steht für eine Cyanogruppe oder ein Halogenid.

Syntheschema II

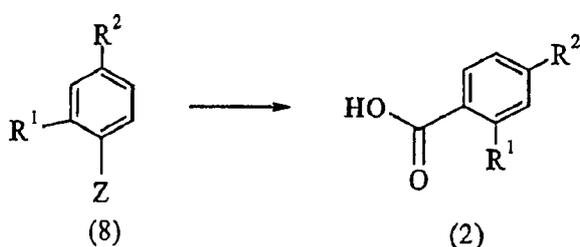


**[0024]** Das Syntheschema II zeigt die Sulfonylierung von Thiophenen und Thiazolen der Formel (3) zur Bildung der Sulfonamide der Formel (1). Die Synthesebedingungen für die Sulfonylierungen hängen von den funktionellen Gruppen des Thiophen Ausgangsmaterials ab. Beispielsweise (in Schritt a) wird eine Lithiumbase, wie n-Butyllithium verwendet, um das Anion der Formel (4) in situ in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Raumtemperatur zu bilden. Das Anion wird mit einem Sulfonylierungsreagenz, wie Schwefeldioxid (Schritt

b) unter Bildung von Verbindungen der Formel (5) gestoppt. Die Verbindung der Formel (5) kann ferner mit N-Chlorsuccinimid (Schritt c) unter Bildung der Sulfonylchloride der Formel (6) umgesetzt werden. Alternativ dazu kann die Verbindung der Formel (4) mit Sulfonylchlorid (Schritt e) unter direkter Bildung der Sulfonylchloride der Formel (6) behandelt werden (J.J. Howbert, F. Mohamadi, M.M. Spees, EP 0 467 613 A1). Der Fachmann erkennt auch, dass die Sulfonylchloride der Formel (6) durch die Umsetzung der Verbindung der Formel (3) mit Chlorsulfonsäure (Schritt g) hergestellt werden können. Die Sulfonylchloride der Formel (6) können mit Ammoniumhydroxid (Schritt d) unter Bildung der Sulfonamide der Formel (1) zusammengebracht werden (R. J. Cremlyn, J.P. Bassin, S. Farouk, M. Potterton, T. Mattu, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1992, 73 (1-4), 107-120, J.M. Besterman, D. Delorme, J. Rahil WO 01 02 411 A, 2001). Alternativ dazu kann die Verbindung der Formel (5) mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure (Schritt f) unter direkter Bildung der Sulfonamide der Formel (1) (F. Mohamadi, M.M. Spees, US 5 169 860 A) behandelt werden.

**[0025]** Die Synthesebedingungen des Syntheschemas II sind gut bekannt und in der Technik anerkannt (J. Med. Chem., S.L. Graham et al., 1989, 32, 2548-2554, J. Med. Chem., I.T. Barnish et al., 1981, 24, 959, J. Chem. Soc., J. Cymerman-Craig et al., 1956, 4115).

Syntheschema III



**[0026]** Die Herstellung der erforderlichen Benzoesäuren (2) kann durch funktionelle Transformationen erreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind und die im Syntheschema III beschrieben sind. Wenn beispielsweise Z für eine Cyanogruppe steht, kann die Umwandlung zur Carbonsäure unter sauren Bedingungen erreicht werden (R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2. Ausgabe, Copyright 1999, John Wiley & Sons, Seiten 1986-1987). Wenn Z für ein Halogenid steht, kann eine Metall unterstützte Carbonylierung mit Palladiumacetat und Kohlenmonoxid in Methanol unter Bildung des Methylbenzoats ausgeführt werden (siehe obige Literaturstelle 1685-1687), wonach eine Hydrolyse unter Bildung der Benzoesäuren der Formel (2) erfolgt (siehe obige Literaturstelle 1959-1968). Dem Fachmann ist eine weitere Manipulation der R Gruppen der Ausgangsverbindungen der Formel (3) und (8) bekannt, die durch bekannte Synthesumwandlungen, wie einem Aminoderivat zum entsprechenden Halogenid (siehe obige Literaturstelle 677-679), einem Halogenidaustausch mit einem Metallalkoxid (siehe obige Literaturstelle 893-894) oder einer nukleophilen Addition von geeigneten Schwefel- oder Stickstoffnukleophilen (siehe obige Literaturstelle 779-780) ausgeführt werden.

**[0027]** Der Fachmann erkennt ebenfalls, dass nicht alle Substituenten in den Verbindungen der Formel I bestimmte Reaktionsbedingungen tolerieren, die zur Synthese der Verbindungen verwendet werden. Diese Reste können an einem bequemen Punkt der Synthese eingeführt werden oder mit Schutzgruppen versehen und dann wieder von den Schutzgruppen befreit werden, wie dies erforderlich oder gewünscht ist. Ferner erkennt der Fachmann, dass in vielen Fällen die Reihenfolge, in der die Reste eingeführt werden, nicht entscheidend ist.

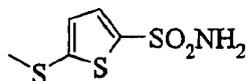
**[0028]** Die folgenden Präparationen und Beispiele erläutern ferner die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und sollen nicht so interpretiert werden, dass sie den Schutzzumfang beschränken. Der Fachmann erkennt, dass verschiedene Modifikationen ausgeführt werden können, ohne sich vom Gedanken und Schutzzumfang der Erfindung zu entfernen. Alle in der Beschreibung erwähnten Veröffentlichungen geben einen Hinweis auf die Kenntnisse des Fachmanns, den diese Erfindung betrifft.

**[0029]** Die in den vorliegenden Präparationen und Beispielen verwendeten Ausdrücke und Abkürzungen haben ihre normalen Bedeutungen, falls nichts anderes angegeben ist. Beispielsweise bezieht sich "°C", "N", "mmol", "g", "ml", "M", "HPLC", "IR", "MS(FD)", "MS(IS)", "MS(FIA)", "MS(FAB)", "MS(ES)", "MS(ES)", "UV", "TLC" und "<sup>1</sup>H NMR" jeweils auf Grad Celsius, Normal oder Normalität, Millimol, Gramm, Milliliter, Molar oder Molarität, Hochleistungsflüssigchromatographie, Infrarotspektrometrie, Felddesorptionsmassenspektrometrie, Ionenspraymassenspektrometrie, Massenspektrometrie mit Flussinjektionsanalyse, Massenspektrometrie durch schnellen Atombeschuss, Elektronenstossmassenspektrometrie, Elektronenspraymassenspektrometrie, Ultravioletspektrometrie, Dünnschichtchromatographie und Protonenkernelnresonanzspektrometrie.

rie. Zusätzlich sind die für die IR Spektren angegebenen Absorptionsmaxima nur die interessanten und nicht alle beobachteten Maxima.

## Präparation 1

## 5-(Methylthio)thiophen-2-sulfonamid

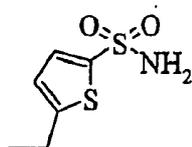


**[0030]** Es werden 1,3 M n-Butyllithium in Tetrahydrofuran (10 ml, 12,5 mmol, Aldrich) zu einer kalten Lösung ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) des 2-(Methylthio)thiophens (10,0 mmol, Aldrich) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5,0 ml/mmol) gegeben. Das Gemisch kann für 90 min unter einer Stickstoffatmosphäre umgesetzt werden. Schwefeldioxid wird dann für 30 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  durch die Lösung geblasen. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und durch Rotationsverdampfung konzentriert. Der Rückstand wird mit einer Lösung aus Natriumacetat (8 Äquivalente) und Hydroxylamin-O-sulfonsäure (2,5 Äquivalente) in Wasser (4 ml/mol) behandelt und bei  $25^{\circ}\text{C}$  für 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch die Zugabe von 1,0 N Natriumhydroxid auf pH 10 basisch gemacht und mit Diethylether ( $2 \times 50$  ml) extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 angesäuert und mit Methylenchlorid ( $2 \times 50$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigtem Natriumbicarbonat ( $3 \times 25$  ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und durch Rotationsverdampfung konzentriert. Der rohe Feststoff wird durch Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat (2:1) als Eluent gereinigt.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,10 (br s, 2H), 2,58 (s, 3H).

## Präparation 2

## 5-(Ethyl)thiophen-2-sulfonamid



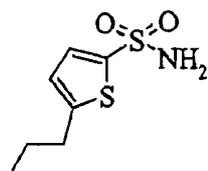
**[0031]** Eine Lösung aus 2-Ethylthiophen (1,78 mmol) das in Chloroform (1 ml/mmol) gelöst wird, wird zu einer kalten Lösung ( $0^{\circ}\text{C}$ ) aus Chlorsulfonsäure (0,35 ml, 5,35 mmol) in Chloroform (1,3 ml/mmol) gegeben. Das Gemisch wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur mit einem angeschlossenen Trocknungsröhrchen gerührt.

**[0032]** Das Gemisch wird dann über ein kaltes Gemisch aus Chloroform/Wasser gegossen und 10 min gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Es werden 2 ml einer wässrigen Lösung aus Ammoniumhydroxid zu dem rohen Öl gegeben und das Gemisch wird für 30 min gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung verwendet.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (d, 1H,  $J = 3,6$  Hz), 6,74 (dd, 1H,  $J = 3,7$  Hz, 0,8 Hz), 5,2 (br s, 2H), 2,9 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,32 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz).

## Präparation 3

## 5-(Propyl)thiophen-2-sulfonamid

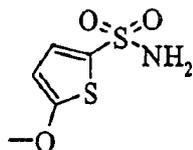


**[0033]** Es wird ein ähnliches Verfahren zu Präparation 2 verwendet, mit der Ausnahme dass 2 n-Propylthiophen verwendet wird.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (d, 1H,  $J = 3,8$  Hz), 6,72 (dd, 1H,  $J = 3,8$  Hz, 0,8 Hz), 5,30 (bs, 2H), 2,79 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 1,69 (q, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 0,97 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz).

## Präparation 4

## 5-(Methoxy)thiophen-2-sulfonamid

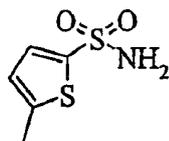


**[0034]** Es werden 1,6 M n-Butyllithium (1 ml, 1,75 mmol) zu einer kalten Lösung ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) aus 2-Methoxythiophen (1,75 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (2,6 ml/mmol) gegeben. Das Gemisch wird unter einer Stickstoffatmosphäre für 45 min umgesetzt. Die Lösung wird dann auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und Schwefeldioxid wird durch die Lösung für 15 min geblasen und dann wird das Gemisch mit Stickstoff gespült. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das rohe Öl wird in wasserfreiem Methylenchlorid (1 ml/mmol) gelöst und N-Chlorsuccinimid wird zugegeben (1,75 mmol). Das Gemisch wird für 2 h bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Es wird filtriert und dann im Vakuum konzentriert. Das rohe Öl wird in Aceton (3 ml/mmol) gelöst und 2 ml einer wässrigen Lösung aus Ammoniumhydroxid werden zugegeben. Die Lösung wird über Nacht gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat (7:3) als Eluent gereinigt.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz), 6,17 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz), 4,9 (br s, 2 H), 3,94 (s, 3 H).

## Präparation 5

## 5-(Methyl)thiophen-2-sulfonamid

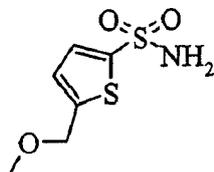


**[0035]** Es wird ein ähnliches Verfahren zu Präparation 2 verwendet, mit der Ausnahme, dass 2-(Methyl)thiophen verwendet wird.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 6,71 (br d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 4,92 (br s, 2H), 2,51 (d, 3H,  $J = 0,9$  Hz).

## Präparation 6

## 5-(Methoxymethyl)thiophen-2-sulfonamid



**[0036]** Es werden 2-(Hydroxymethyl)thiophen (4,4 mmol, Aldrich), Silber(I)oxid (6,6 mmol, 1,5 Äquivalente, Aldrich) und Methyljodid (2,2 mmol, 5 Äquivalente, Aldrich) in Methylenchlorid (2 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Das Gemisch wird durch Celite filtriert und das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat (75 : 25) als Eluent gereinigt.

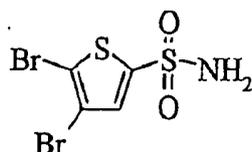
**[0037]** Es werden 1,6 M N-Butyllithium in Tetrahydrofuran (0,6 ml, 0,9 mmol, Aldrich) zu einer kalten Lösung ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) des obigen Produkts, 2-(Methoxymethyl)thiophen (0,87 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (1,3 ml/mmol) gegeben. Das Gemisch kann für 30 min unter einer Stickstoffatmosphäre reagieren und wird mittels einer Kanüle in eine Lösung aus Sulfurylchlorid (0,1 ml, 1,7 mmol, Aldrich) in Hexan (2,5 ml/mmol) überführt. Die Lösung wird unter einer Stickstoffatmosphäre für 2 h gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat ge-

trocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Aceton (3 ml/mmol) gelöst und 2 ml einer wässrigen Lösung aus Ammoniumhydroxid werden mit der Lösung über Nacht gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat (7:3) als Eluent gereinigt.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 6,92 (d, 1H,  $J = 3,7$  Hz), 5,23 (br s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

#### Präparation 7

##### 4,5-Dibromthiophen-2-sulfonamid

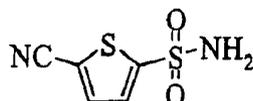


**[0038]** Phosphorsäurepentachlorid (0,16 g, 0,8 mmol) wird portionsweise unter Rühren zu Chlorsulfonsäure (0,14 g, 1,2 mmol) gegeben und die entstehende Lösung wird unter einer Stickstoffatmosphäre auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. 2,3-Dibromthiophen (0,24 g, 0,8 mmol) wird unter Rühren zugegeben und das entstehende Gemisch wird für 1 h auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt. Eiswasser wird zu dem Reaktionsgemisch gegeben und dann wird es mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird konzentriert und in Aceton (5 ml) rückgelöst. Ammoniumhydroxid (5 ml, konzentriert) wird zugegeben und das entstehende Gemisch wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Kochsalzlösung (10 ml) und Ethylacetat (20 ml) werden zugegeben, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum konzentriert und dann auf Silica (0,5 % Methylalkohol in Methylenechlorid) unter Bildung der Titelverbindung (58 Ausbeute) als brauner Feststoff chromatographiert.

ES(-) MS  $m/z$  318,  $(\text{M-H})^-$  stimmt mit 2 Br überein.

#### Präparation 8

##### 5-(Cyano)thiophen-2-sulfonamid

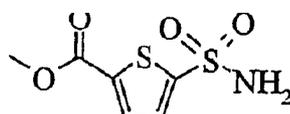


**[0039]** Ein Gemisch aus 5-Bromthiophen-2-sulfonamid (0,50 g, 2,1 mmol), Zinkcyanid (0,25 g, 2,1 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,072 g, 0,06 mmol) wird in Dimethylformamid (5 ml, wasserfrei) unter einer Mikrowellenbestrahlung (unter Stickstoffatmosphäre,  $160^\circ\text{C}$ ) für 15 min gegeben. Eine Dünnschichtchromatographie (5 % Methylalkohol in Methylenechlorid) zeigt an, dass die Reaktion unvollständig ist. Es werden zusätzlich Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,24 g, 0,2 mmol) und Dimethylformamid (10 ml) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und unter einer Mikrowellenbestrahlung (unter Stickstoffatmosphäre bei  $160^\circ\text{C}$ ) für 37 min ausgesetzt. Es werden 10 ml Wasser und 20 ml Ethylacetat zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum konzentriert und dann auf Silica (0-5 % Methylalkohol in Methylenechlorid) unter Bildung der Titelverbindung als weisser Feststoff (0,22 g, 57 % Ausbeute) chromatographiert.

ES(-) MS  $m/z$  187,  $(\text{M-H})^-$ .

#### Präparation 9

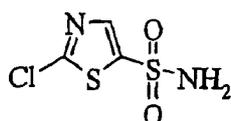
##### 5-(Methoxycarbonyl)thiophen-2-sulfonamid



**[0040]** Ein Gemisch aus 5-Bromthiophen-2-sulfonamid (0,50 g, 2,1 mmol), Triethylamin (1 ml), Methanol (1 ml), Palladiumacetat (0,046 g, 2,1 mmol) und 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (0,085 g, 2,1 mmol) (Zugabe in dieser Reihenfolge in Dimethylformamid (5 ml, wasserfrei) wird mit Kohlenmonoxidgas bei Raumtemperatur gesättigt. Dieses Reaktionsgemisch wird auf 100°C erhitzt und über Nacht unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre gerührt. Es werden 10 ml Kochsalzlösung und 10 ml Ethylacetat zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum konzentriert und dann auf Silica (0-1 % Methylalkohol in Methylenchlorid) unter Bildung der Titelverbindung als gelber Feststoff (0,15 g, 34 % Ausbeute) chromatographiert.  
ES(-)MS m/z 220, (M-H)<sup>-</sup>.

## Präparation 10

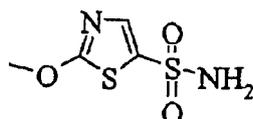
## 2-Chlorthiazol-5-sulfonamid



**[0041]** Es wird ein Verfahren, das zu Präparation 4 ähnlich ist, mit Ausnahme von 2-Chlorthiazol verwendet.

## Präparation 11

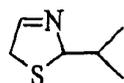
## 2-Methoxythiazol-5-sulfonamid



**[0042]** Es wird ein Verfahren, das zu Präparation 1 ähnlich ist, mit Ausnahme von 2-Methoxythiazol verwendet.

## Präparation 12

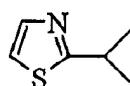
## 2-Isopropyl-2,5-dihydrothiazol



**[0043]** Eine Lösung aus 1,4-Dithian-2,5-diol (20 g, 131 mmol) wird in Et<sub>2</sub>O (80 ml) in einem Rundbodenkolben suspendiert, der mit einem Kühler und einem Gaseinlassröhrchen ausgestattet ist. Es werden Isobutyraldehyd (40 ml) und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12 g) zugegeben und dann wird Ammoniak durch das Reaktionsgemisch für 20 min bei Raumtemperatur und für 10 min am Rückfluss geblasen. Die Reaktion wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und das Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird filtriert und das Lösemittel wird bei atmosphärischem Druck destilliert. Der Rückstand wird mittels einer Vigreux-Kolonnen bei 130°C bei 7 Inch/Hg unter Bildung der Titelverbindung (13,4 g, 40 %) destilliert.  
ES(+)-MS m/z 130 (M+H)<sup>+</sup>.

## Präparation 13

## 2-Isopropylthiazol

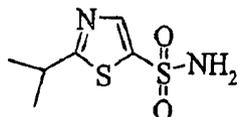


**[0044]** Eine Lösung aus 2-Isopropyl-2,5-dihydrothiazol (12,4 g, 95,9 mmol) in Benzol (125 ml) wird zu einer Lösung aus p-Chloranil (23,6 g, 95,6 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h am Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Eine Lösung aus 2 M NaOH (200 ml) wird zugegeben und die Reaktion

wird für 5 min gerührt und dann in einen Trenntrichter gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 2 M NaOH (200 ml) und H<sub>2</sub>O (2 × 100 ml) gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Benzol rückextrahiert, und die organischen Phasen werden vereinigt. Benzol wird bei atmosphärischem Druck abdestilliert, wobei sich ein öliger Rückstand bildet, der mittels einer Vigreux-Kolonne bei 110°C bei 8 Inch/Hg unter Bildung der Titelverbindung (6,13 g, 48 %) als farbloses Öl destilliert wird.  
ES(+)-MS m/z 128, (M+H)<sup>+</sup>.

## Präparation 14

## 2-Isopropylthiazol-5-sulfonamid



**[0045]** Zu einer Lösung aus 2-Isopropylthiazol (2 g, 15,7 mmol) in Et<sub>2</sub>O (75 ml) bei -78°C wird n-BuLi (12,8 ml mit 1,6 M in Hexan, 20,4 mmol) tropfenweise gegeben (ein pinkfarbener Niederschlag wird beobachtet). Nach 40 min wird das Reaktionsgemisch für 10 min auf 0°C erwärmt und dann auf -78°C rückgekühlt. Schwefeldioxid wird über die Oberfläche des Reaktionsgemisches für 5 min geblasen. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 2,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wird auf 0°C gekühlt und N-Chlorsuccinimid (4,20 g, 32,4 mmol) wird zugegeben und die Reaktion wird für 1,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert und der Niederschlag wird mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Das Filtrat wird unter Vakuum unter Bildung des rohen Sulfonylchlorids konzentriert, das in Aceton (20 ml) gelöst ist und wird zu einer gerührten Lösung aus konzentriertem NH<sub>4</sub>OH (20 ml) in Aceton (50 ml) bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 5 min gerührt und dann zwischen EtOAc und H<sub>2</sub>O aufgeteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (2 ×) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und unter verringertem Druck eingedampft. Das rohe Produkt wird aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/Hexan unter Bildung der Titelverbindung (1,89 g, 58 %) umkristallisiert.  
ES(+)-MS m/z 207, (M+H)<sup>+</sup>.

## Präparation 15

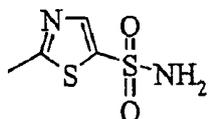
## 2-Methylthiazol



**[0046]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-Bromthiazol (5,0 g, 30,5 mmol) in Et<sub>2</sub>O (60 ml) bei -78°C unter Stickstoff wird tropfenweise n-BuLi (14,6 ml mit 1,6 M in Hexan, 36,6 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 40 min gerührt und dann wird Dimethylsulfat (4,75 ml, 50,3 mmol) tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf -10°C erwärmt (in einen Gefrierschrank gegeben) und kann über Nacht stehen. Die Reaktion wird auf 0°C erwärmt und vorsichtig mit 2 M HCl (40 ml) gestoppt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 2 M HCl (2 ×) extrahiert. Die sauren Extrakte werden vereinigt und mit 2 M NaOH stark alkalisch gemacht und mit Et<sub>2</sub>O (4 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über KOH getrocknet und das Lösemittel wird bei atmosphärischem Druck abdestilliert und dann wird die Titelverbindung bei 128-130°C (1,5 g, 49 %) abdestilliert.  
ES(+)-MS m/z 100 (M+H)<sup>+</sup>.

## Präparation 16

## 2-Methylthiazol-5-sulfonamid

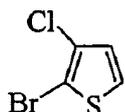


**[0047]** Zu einer gerührten Lösung aus n-BuLi (12,1 ml mit 1,6 M in Hexan, 19,4 mmol) in Et<sub>2</sub>O (70 ml) bei -78°C unter Stickstoff wird tropfenweise eine Lösung aus 2-Methylthiazol (1,48 g, 14,9 mmol) in Et<sub>2</sub>O (70 ml)

gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  für 40 min gerührt und dann auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Schwefeldioxid wird über die Lösung für 5 min geblasen und dann kann die Reaktion sich über Nacht bei Raumtemperatur erwärmen. N-Chlorsuccinimid (3,99 g, 29,9 mmol) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch kann für 1 h rühren. Die Reaktion wird filtriert und das Filtrat wird unter Vakuum unter Bildung des rohen Produkts konzentriert. Das rohe Produkt wird in Aceton (30 ml) gelöst und konzentriertes  $\text{NH}_4\text{OH}$  (20 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird für 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zwischen EtOAc und  $\text{H}_2\text{O}$  aufgeteilt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2  $\times$ ) extrahiert und die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und unter Vakuum konzentriert. Eine Blitzchromatographie auf Silicagel unter Elution mit einem Gradienten [Hex bis Hex : EtOAc (1:1)] ergibt die Titelverbindung (282 mg, 11 %) als hellbraunen Feststoff. ES(-)MS m/z 177  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

## Präparation 17

## 2-Brom-3-chlorthiophen

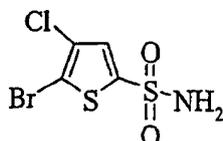


**[0048]** Zu einer Lösung aus 3-Chlorthiophen (5,0 g, 42 mmol) in einem Gemisch aus  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) und AcOH (50 ml) wird n-Bromsuccinimid (8,3 g, 46 mmol) gegeben. Die Lösung wird auf  $50^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Nach 1,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt. Es werden Kochsalzlösung (100 ml) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) zu dem Reaktionsgemisch gegeben und die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigtem  $\text{NaHCO}_3$  gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung (5,4 g, 65 %) konzentriert.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,94 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H).

## Präparation 18

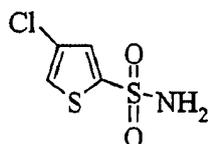
## 5-Brom-4-chlorthiophen-2-sulfonamid



**[0049]** Zu Phosphorpentachlorid (4,6 g, 22,2 mmol) wird Chlorsulfonsäure (2,2 ml, 33,3 mmol) unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Lösung wird auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 2-Brom-3-chlorthiophen (1,0 g, 5,0 mmol) wird zugegeben. Das Gemisch wird für 1 Stunde auf  $50^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Die Reaktion wird gekühlt und dann mit Eis/Wasser gestoppt und die Lösung wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) extrahiert und dann wird das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Aceton (30 ml) gelöst und zu einer Lösung aus 29 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (40 ml) in Aceton (100 ml) bei  $0^{\circ}\text{C}$  gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 0,5 h gerührt und dann wird das Aceton unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung (8,1 g, > 100 %) konzentriert, die weiter ohne weitere Reinigung verwendet wird. ES(-)MS m/z 274,  $[\text{M}-\text{H}]^-$  stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein.

## Präparation 19

## 4-Chlorthiophen-2-sulfonamid



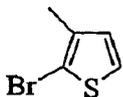
**[0050]** Zu einer gerührten Lösung aus 5-Brom-4-chlorthiophen-2-sulfonamid (2,4 g, 8,7 mmol) in AcOH (20 ml) wird Zinkstaub (1,7 g, 26,0 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 6 h auf  $120^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Nach 6 Stunden wird das Gemisch filtriert und mit 1 M NaOH neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2  $\times$

100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , unter Bildung der Titelverbindung (0,88 g, 52 %) chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

#### Präparation 20

##### 2-Brom-3-methylthiophen

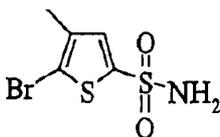


**[0051]** 3-Methylthiophen (5,0 g, 50,9 mmol) wird in einer Lösung aus  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) und AcOH (50 ml) gelöst. N-Bromsuccinimid (9,5 g, 53,5 mmol) wird zu der Lösung gegeben und das Gemisch wird auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt. Nach 1,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt. Kochsalzlösung (100 ml) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) werden zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 1 M NaOH und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum unter Bildung der Titelverbindung (6,4 g, 71 %) als klares Öl konzentriert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,14 (s, 3H), 6,81 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H).

#### Präparation 21

##### 5-Brom-4-methylthiophen-2-sulfonamid

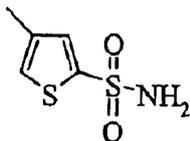


**[0052]** Zu Phosphorpentachlorid (6,5 g, 31 mmol) wird Chlorsulfonsäure (3,1 ml, 46,4 mmol) gegeben. Das Gemisch wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und 2-Brom-3-methylthiophen (5,4 g, 31 mmol) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 1 Stunde auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt. Die Reaktion wird mit Eis/Wasser gekühlt/gestoppt und die Lösung wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Aceton (20 ml) gelöst und zu einer Lösung aus 29 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (54 ml) in Aceton (250 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 0,5 h gerührt und dann wird das Aceton unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc ( $2 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Bildung der Titelverbindung (5,3 g, 58 %) konzentriert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,20 (s, 3H), 7,32 (s, 1H)

#### Präparation 22

##### 4-Methylthiophen-2-sulfonamid

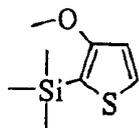


**[0053]** Zu einer gerührten Lösung aus 5-Brom-4-methylthiophen-2-sulfonamid (3,1 g, 12,1 mmol) in AcOH (30 ml) wird Zinkstaub (2,4 g, 36,2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird am Rückfluss für 8 Stunden erhitzt. Nach 8 Stunden wird das Reaktionsgemisch gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit 1 M NaOH neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (300 ml) extrahiert. Die organischen Bestandteile werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter Bildung der Titelverbindung (0,90 g, 43 %) chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,26 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

## Präparation 23

## 2-Trimethylsilyl-3-methoxythiophen

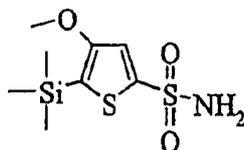


**[0054]** Eine Lösung aus n-BuLi (19,7 ml mit 1,6 M in Hexan, 31,5 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 3-Methoxythiophen (3,0 g, 26,3 mmol) in wasserfreiem Et<sub>2</sub>O (20 ml) unter Stickstoff bei -70°C gegeben. Das Gemisch wird bei -70°C für 2 Stunden gerührt. Chlortrimethylsilan (4,5 ml, 35,4 mmol) wird langsam zu der Lösung gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser (50 ml) und Hexan (100 ml) gestoppt. Die wässrige Phase wird mit Hexan (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hexan unter Bildung der Titelverbindung (4,0 g, 82 %) als farblose Flüssigkeit chromatographiert.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,81 (s, 3H), 6,92 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1 H).

## Präparation 24

## 5-Trimethylsilyl-4-methoxythiophen-2-sulfonamid

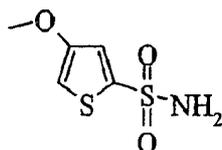


**[0055]** Eine Lösung aus n-BuLi (11,8 ml mit 2,5 M in Hexan, 29,4 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 2-Trimethylsilyl-3-methoxythiophen (2,19 g, 11,8 mmol) in wasserfreiem THF (40 ml) unter Stickstoff bei -70°C gegeben. Das Gemisch wird bei -70°C für 4 Stunden gerührt und dann wird Schwefeldioxid durch die Lösung für 5 Minuten geblasen. Nach dem Rühren für 2,5 Stunden wird n-Chlorsuccinimid (3,15 g, 23,6 mmol) zu der Suspension gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 Stunde gerührt und dann wird das Reaktionsgemisch filtriert und die Feststoffe werden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) gelöst. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird in Aceton (20 ml) gelöst und zu einer Lösung aus 29 % NH<sub>4</sub>OH (20 ml) in Aceton (30 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wird bei 0°C für 30 min gerührt und dann wird das Aceton unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit EtOAc (2 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hex : EtOAc (3:1) unter Bildung der Titelverbindung (0,77 g, 25 %) chromatographiert.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,29 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 7,49 (s, 1H).

## Präparation 25

## 4-Methoxythiophen-2-sulfonamid

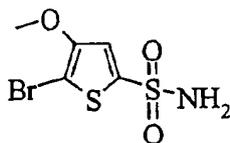


**[0056]** Zu einer Lösung aus 5-Trimethylsilyl-4-methoxythiophen-2-sulfonamid (770 mg, 2,90 mmol) in THF (10 ml) wird eine Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid (17,4 ml mit 1 M in THF, 17,4 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Das THF wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc (200 ml) gelöst. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hex : EtOAc (3:1) unter Bildung der Titelverbindung (480 mg, 86 %) chromatographiert.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,81 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

## Präparation 26

## 5-Brom-4-methoxythiophen-2-sulfonamid

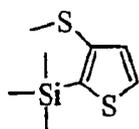


**[0057]** Zu einer Lösung aus 4-Methoxythiophen-2-sulfonamid (240 mg, 1,24 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) wird N-Bromsuccinimid (287 mg, 1,61 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei  $0^\circ\text{C}$  für 7 Stunden gerührt. Nach 7 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hex : EtOAc (2:1) unter Bildung der Titelverbindung (277 mg, 82 %) chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,30 (s, 3H), 7,40 (s, 1H).

## Präparation 27

## 2-Trimethylsilyl-3-methylsulfanylthiophen

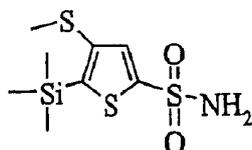


**[0058]** Eine Lösung aus n-BuLi (5,3 ml an 1,6 M in Hexan, 8,5 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 3-Methylsulfanylthiophen (1,0 g, 7,7 mmol) in wasserfreiem  $\text{Et}_2\text{O}$  (8 ml) unter Stickstoff bei  $-70^\circ\text{C}$  gegeben. Das Gemisch wird bei  $-70^\circ\text{C}$  für 2 Stunden gerührt. Chlortrimethylsilan (1,5 ml) wird langsam zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser (50 ml) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) gestoppt. Die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hexan unter Bildung der Titelverbindung (0,75 g, 48 %) als farblose Flüssigkeit chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,38 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 7,17 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H).

## Präparation 28

## 5-Trimethylsilyl-4-methylsulfanylthiophen-2-sulfonamid

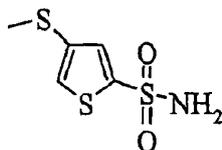


**[0059]** Eine Lösung aus n-BuLi (7,4 ml mit 2,5 M in Hexan, 18,4 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 2-Trimethylsilyl-3-methylsulfanylthiophen (1,5 g, 7,4 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) unter Stickstoff bei  $-70^\circ\text{C}$  gegeben. Das Gemisch wird bei  $-70^\circ\text{C}$  für 4 Stunden gerührt. Schwefeldioxid wird durch die Lösung bei  $-70^\circ\text{C}$  für 5 Minuten geblasen. Nach 2,5 Stunden wird n-Chlorsuccinimid (1,98 g, 14,8 mmol) zu der Suspension gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und die Feststoffe werden mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) gelöst. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird in Aceton (20 ml) gelöst und zu einer Lösung aus 29 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (13 ml) in Aceton (30 ml) bei  $0^\circ\text{C}$  gegeben. Das Gemisch wird bei  $0^\circ\text{C}$  für 30 min gerührt. Aceton wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit EtOAc ( $2 \times 100$  ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hex : EtOAc (3:1) unter Bildung der Titelverbindung (0,65 g, 34 %) chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,39 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 7,65 (s, 1H).

## Präparation 29

## 4-Methylsulfanylthiophen-2-sulfonamid

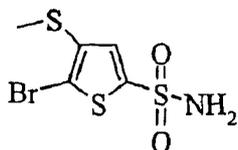


**[0060]** Zu einer Lösung aus 5-Trimethylsilyl-4-methylsulfanylthiophen-2-sulfonamid (660 mg, 2,34 mmol) in THF (10 ml) wird eine Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid (14,0 ml an 1M in THF, 14,0 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das THF wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird in EtOAc (200 ml) gelöst. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hex : EtOAc (2:1) unter Bildung der Titelverbindung (400 mg, 82 %) chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,49 (s, 3H), 7,35 (s, 2H), 7,47 (s, 1H).

## Präparation 30

## 5-Brom-4-methylsulfanylthiophen-2-sulfonamid



**[0061]** Zu einer Lösung aus 4-Methylsulfanylthiophen-2-sulfonamid (210 mg, 1,00 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) und AcOH (10 ml) wird N-Bromsuccinimid (231 mg, 1,30 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 7 Stunden gerührt. Nach 7 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 1 M NaOH neutralisiert und die Lösung wird mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit Hex : EtOAc (3:1) unter Bildung der Titelverbindung (200 mg, 70 %) chromatographiert.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,49 (s, 3H), 7,45 (s, 1H).

## Präparation 31

## 2,4-Dibrombenzonitril

**[0062]** Kupfercyanid (2,32 g, 25,9 mmol) wird zu gerührtem wasserfreiem Dimethylsulfoxid (50 ml) bei 60°C unter Bildung einer klaren Lösung gegeben, wobei die Zugabe von tert-Butylnitrit (7,1 ml, 59,7 mmol) auf einmal erfolgt. Eine Lösung aus 2,4-Dibromanilin 21 (5,0 g, 19,9 mmol) in wasserfreiem Dimethylsulfoxid (30 ml) wird tropfenweise mittels einer Kanüle zu dem Gemisch gegeben. Nachdem die Zugabe vollständig ist, kann das Reaktionsgemisch für 1 Stunde rühren. Nach dem Kühlen auf 45°C wird das Gemisch langsam mit 5 N Chlorwasserstoffsäure (50 ml) behandelt. Fünf Minuten später wird das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur gekühlt, ehe es mit Ethylacetat/Hexan (1:1, 2 × 300 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet, im Vakuum konzentriert und dann auf Silica (0-5 % Ethylacetat in Hexan) unter Bildung der Titelverbindung (1,61 g, 31 % Ausbeute) chromatographiert.

FD(+)MS  $m/z$  259 ( $\text{M}^+$ ) stimmt mit 2 Br überein.

## Präparation 32

## 2,4-Dibrombenzoesäure

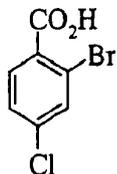
**[0063]** Eine gerührte Suspension aus 2,4-Dibrombenzonitril (1,57 g, 6,0 mmol) in Schwefelsäure (6 M, 150 ml) wird am Rückfluss für 3 Tage erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Umgebungstemperatur gekühlt, ehe es mit Ethylacetat (2 × 75 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet, konzentriert und dann auf Silica (Essigsäure/Methylalko-

hol/Chloroform, 0,1 : 0,5 : 99,4) unter Bildung der Titelverbindung (0,81 g, 48 Ausbeute) chromatographiert. Smp 171-172 °C.

ES(-)MS m/z 277 (M-H)<sup>-</sup> stimmt mit 2 Br überein.

### Präparation 33

#### 2-Brom-4-chlorbenzoesäure

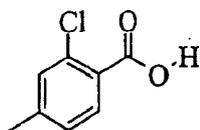


**[0064]** Eine wässrige Lösung aus Natriumnitrat (2,21 g) in Wasser (15 ml) wird tropfenweise zu einem gerührten Eis-gekühlten Gemisch aus 2-Amino-4-chlorbenzoesäure (5,00 g, 29,1 mmol) und 48 % Bromwasserstoffsäure (150 ml) in Wasser (150 ml) gegeben. Das entstehende Gemisch wird für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Dann wird es tropfenweise mit einer wässrigen Lösung aus Kupferbromid (7,81 g) in Wasser (20 ml) behandelt. Nachdem die Reaktion vollständig ist, kann das Reaktionsgemisch sich auf Umgebungstemperatur erwärmen, wobei es über Nacht gerührt wird. Nach der Extraktion mit Ethylacetat/Hexan (3:1, 2 × 400 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, getrocknet, konzentriert und auf Silica (1 % Methylalkohol und 0,5 % Essigsäure in Chloroform) unter Bildung der Titelverbindung (4,04 g, 59 % Ausbeute) chromatographiert. Smp. 154-155 °C

ES(-)MS m/z 233, (M-H)<sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein.

### Präparation 34

#### 2-Chlor-4-methylbenzoesäure



**[0065]** Zu 4-Brom-3-chlortoluol (4,97 g, 24,2 mmol) in Dimethylformamid (25 ml) wird Palladiumacetat (0,54 g, 2,42 mmol), 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (0,998 g, 2,42 mmol), Triethylamin (12,5 ml) und Methanol (12,5 ml) gegeben. Das Reaktionsgefäß wird evakuiert und dreimal mit Kohlenmonoxidgas gespült. Es wird ein Ballon der mit Kohlenmonoxidgas gefüllt ist zur Aufrechterhaltung der Kohlenmonoxidatmosphäre verwendet. Das Reaktionsgefäß wird für 8 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird mit Wasser gewaschen und mit Hexan (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, konzentriert und mit 0-3 % Ethylacetat in Hexan chromatographiert. 1,24 g (28 %) Methyl-2-chlor-4-methylbenzoat wird als farbloses Öl isoliert.

ES(+)MS m/z 184 (M+H)<sup>+</sup> stimmt mit 1 Cl überein.

**[0066]** Zu Methyl-2-chlor-4-methylbenzoat (1,00 g, 5,42 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) Methylalkohol (5 ml) und Wasser (2,5 ml) wird 2 N Lithiumhydroxid (8,12 ml, 16,2 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 50°C für 2,5 Stunden erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und dann mit 5 N Chlorwasserstoffsäure (3,24 ml) gestoppt. Das Gemisch wird unter Entfernung des Tetrahydrofurans und Methylalkohols konzentriert. Es bildet sich ein weißer Niederschlag und wird abfiltriert. Nach dem Trocknen werden 0,922 g (100 %) an 2-Chlor-4-methylbenzoesäure isoliert.

ES(-)MS m/z 160 (M-H)<sup>-</sup> stimmt mit 1 Cl überein.

### Präparation 35

#### 4,4,4-Trifluor-3-methoxy-but-2-ensäureethylester

**[0067]** Zu einer Lösung aus Ethyl-4,4,4-trifluoracetoacetat (12 ml, 82 mmol) in DMF (80 ml) wird Cäsiumcarbonat (26,4 g, 82 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 70°C erhitzt. Eine Lösung aus Methyl-p-toluolsulfonat (13,5 ml, 90 mmol) in DMF (30 ml) wird dann tropfenweise während 30 min zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für eine weitere Stunde gerührt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wird das Re-

aktionsgemisch mit H<sub>2</sub>O (150 ml) verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (2 × 150 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt und mit H<sub>2</sub>O und Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und unter Bildung der Titelverbindung (9,0 g, 56 %) als Öl konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,75 (s, 1 H).

## Präparation 36

## 3-Hydroxy-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäuremethylester

**[0068]** Eine Lösung aus 4,4,4-Trifluor-3-methoxy-but-2-ensäureethylester (9,6 g, 48,5 mmol) und Methylthioglycolat (4,3 ml, 48,5 mmol) in MeOH (75 ml) wird auf 5°C gekühlt. Eine Lösung aus KOH (3,3 g, 58,2 mmol) in MeOH (75 ml) wird dann über 30 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann über ein gerührtes Gemisch aus Eis (75 g), H<sub>2</sub>O (75 ml) und konzentriertes H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4,5 ml) gegossen. Das Gemisch wird mit EtOAc (2 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die Waschschriffe werden mit EtOAc rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und unter Bildung der Titelverbindung (10 g, 91 %) als braunes Öl konzentriert, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,92 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 9,48 (br s, 1H).

## Präparation 37

## 3-Hydroxy-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäure

**[0069]** Zu einer gerührten Lösung aus NaOH (8,0 g, 200 mmol) in H<sub>2</sub>O (25 ml) wird eine Lösung aus 3-Hydroxy-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäuremethylester (11,4 g, 50 mmol) in MeOH (25 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird am Rückfluss für 3 h erhitzt und dann auf Raumtemperatur gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird auf etwa das halbe Volumen konzentriert und auf 5°C gekühlt. Eine Ansäuerung auf pH 1 mit konzentriertem HCl (17 ml) ergibt eine Suspension. Nach dem Rühren der Suspension für 30 min bei 5°C werden die Feststoffe durch Filtration gesammelt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und unter Vakuum unter Bildung der Untertitelverbindung (8,5 g, 79 %) als nicht ganz weißer Feststoff getrocknet, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (s, 1H), 11,7 (br s, 2H).

## Präparation 38

## 5-Trifluormethylthiophen-3-ol

**[0070]** 3-Hydroxy-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäure (8,0 g, 37,8 mmol) wird in einen Kolben gegeben und unter Argon auf 105°C erhitzt. Das Erhitzen wird für 2 Stunden zur Vervollständigung der Decarboxylierung fortgesetzt. Während dem Kühlen wird die Titelverbindung (6,8 g, 85 %) als braunes Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Enol (Hauptprodukt) δ 5,01 (br s, 1H), 6,52 (d, J = 1,7 Hz), 7,06 (m, 1H).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Keto (Nebenprodukt) δ 3,86 (s, 2H), 6,59 (br s, 1H).

## Präparation 39

## 1-Phenyl-5-(5-trifluormethylthiophen-3-yloxy)-1H-tetrazol

**[0071]** Eine Lösung aus 5-Trifluormethylthiophen-3-ol (2,0 g, 11,9 mmol) in trockenem Aceton (480 ml), die 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol (2,1 g, 11,9 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,3 g, 23,8 mmol) enthält, wird am Rückfluss unter sorgfältigem Ausschluss von Feuchtigkeit über Nacht gehalten. Das Aceton wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) und H<sub>2</sub>O (50 ml) aufgeteilt. Die organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit EtOAc : Hex (1:80) unter Bildung der Titelverbindung (2,5 g, 68 %) als weißer Feststoff chromatographiert.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,61 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H).

## Präparationen 40 und 41

3-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yloxy)-5-trifluormethylthiophen-2-sulfonamid und 3-[1-(4-Sulfamoylphenyl)-1H-tetrazol-5-yloxy]-5-trifluormethylthiophen-2-sulfonamid

**[0072]** Eine Lösung aus Chlorsulfonsäure (2 ml, 30 mmol) wird in einen Kolben gegeben und 1-Phenyl-5-(5-trifluormethylthiophen-3-yloxy)-1H-tetrazol (100 mg, 0,30 mmol) wird unter einer Stickstoffatmosphäre zu der Lösung gegeben. Die Lösung wird für 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird auf 70°C gekühlt und Thionylchlorid (0,1 ml, 0,33 mmol) wird zugegeben und dann wird die Reaktion auf 100°C erneut erhitzt und für weitere 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise auf Eis gegossen und die Lösung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wird in Aceton (5 ml) gelöst und zu einer Lösung aus 29 % NH<sub>4</sub>OH (5 ml) und Aceton (10 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wird bei 0°C für 30 min gerührt. Das Aceton wird unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit EtOAc (2 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit EtOAc : Hex (1:3) unter Bildung eines Gemisches der Titelverbindungen (91 mg, 65 %) als weißer Feststoff chromatographiert. In einer anderen Reaktion werden die Komponenten durch Chromatographie auf Silicagel unter Elution mit EtOAc : Hex (1:5) getrennt und individuell charakterisiert.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57-7,67 (m, 4H), 7,89 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,96 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 4H).

## Präparation 42

## 5-Trifluormethylthiophen-2-sulfonamid

**[0073]** Zu einer Lösung aus 3-[1-(4-Sulfamoylphenyl)-1H-tetrazol-5-yloxy]-5-trifluormethylthiophen-2-sulfonamid (210 mg, 0,47 mmol) in Benzol (50 ml) werden H<sub>2</sub>O (2 ml), EtOH (3 ml), Ameisensäure (2 ml) und 10 % Palladium auf Kohle (350 mg) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit Benzol (50 ml) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert. Die Benzolphase wird getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und konzentriert. Das rohe Produkt wird auf Silicagel unter Elution mit EtOAc : Hex (1:10) unter Bildung der Titelverbindung (18 mg, 17 %) als weißer Feststoff chromatographiert.

**[0074]** Dasselbe Verfahren wird auf 3-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yloxy)-5-trifluormethylthiophen-2-sulfonsäureamid angewendet, um ebenfalls die Titelverbindung zu erzeugen.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H). ES(-) MS m/z 230 (M-H)<sup>-</sup>.

## Allgemeines Kupplungsverfahren

**[0075]** Zu einer gerührten Lösung der Benzoesäure (1,25 Äquivalente) in trockenem Dichlormethan (10 ml/mmol) wird Sulfonamid (1,0 Äquivalente) in einer Portion gegeben, gefolgt von EDC (1,25-1,5 Äquivalente) und schließlich N,N-[Dimethyl]-4-aminopyridin (1,2 Äquivalente). Das Gemisch wird unter Stickstoff für 16 Stunden kräftig gerührt, unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand wird zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wird mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (viermal, 20 ml/mmol) gewaschen und dann werden die vereinigten wässrigen Phasen mit Ethylacetat (zweimal, 20 ml/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden schließlich mit Wasser und gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand kann einer Silicagelchromatographie, einer Umkehrphasenchromatographie oder einer Kristallisation wo dies nötig oder erwünscht ist, unterzogen werden.

**[0076]** Die Verbindungen der Beispiele 1-53 werden im wesentlichen wie in dem allgemeinen Kupplungsverfahren beschrieben, hergestellt.

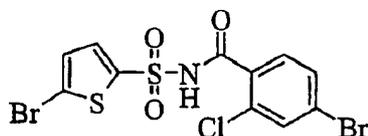
Beispiel Nr.	Produkt	Massenspektrometersdaten (m/z)
1	N-[4-Brom-2-chlorbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 412 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 2 Cl überein
2	N-[4-Chlor-2-methylbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 392 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
3	N-[4-Brom-2-chlorbenzoyl]-4-brom-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 490 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Br und 2 Cl überein
4	N-[2,4-Bis(trifluormethyl)benzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 436 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Cl überein
5	N-[2,4-Bis(trifluormethyl)benzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 480 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
6	N-[2,4-Dimethylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 328 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Cl überein
7	N-[2-Chlor-4-methylbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(+)MS m/z 394 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
8	N-[2-Chlor-4-methylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(+)MS m/z 350 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 2 Cl überein
9	N-[4-Chlor-2-fluorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 396 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
10	N-[2-Brom-4-methylbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 438 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 2 Br überein
11	N-[2-Brom-4-methylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(+)MS m/z 394 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
12	N-[4-Methyl-2-trifluormethylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 382 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Cl überein
13	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-(methylthio)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 380 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
14	N-[4-Chlor-2-methylbenzoyl]-5-(methylthio)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 360 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Cl überein
15	N-[4-Methyl-2-brombenzoyl]-5-(methylthio)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 404 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
16	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-(methylthio)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 348 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein

17	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-(ethyl)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 362 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
18	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-(propyl)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 376 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
19	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-methoxythiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 364 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
20	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-methoxymethylthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 378 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
21	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-4-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 436 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Br überein
22	N-[2-Methyl-4-chlorbenzoyl]-2-chlorthiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 349 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
23	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-2-chlorthiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 369 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 3 Cl überein
24	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-2-methoxythiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 365 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
25	N-[2-Methyl-4-chlorbenzoyl]-2-methoxythiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 345 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Cl überein
26	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4,5-dibromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 490 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 2 Cl überein
27	N-[4-Brom-2-methylbenzoyl]-4,5-dibromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 514 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 3 Br überein
28	N-[4-Chlor-2-methylbenzoyl]-5-cyanothiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 341 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 1 Cl überein
29	N-[4-Brom-2-methylbenzoyl]-5-cyanothiophen-2-sulfonamid	ES(+)MS m/z 385 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 1 Br überein
30	N-[4-Chlor-2-methylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(+)MS m/z 350 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 2 Cl überein
31	N-[2-Brom-4-methylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
32	N-[2,4-Dibrombenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 500 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 3 Br überein
33	N-[2-Brom-4-chlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 456 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Br und 1 Cl überein
34	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-4-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 392 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
35	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 368 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 3 Cl überein
36	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-chlor-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 446 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 3 Cl überein

37	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-methyl-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 426 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 2 Cl überein
38	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-methylthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 348 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
39	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-4-methoxythiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 388 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
40	N-[2,4-Bistrifluormethylbenzoyl]-4-methylthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 416 (M-H) <sup>-</sup>
41	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-methoxythiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 364 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
42	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-4-methylthiothiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 404 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
43	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-methylthiothiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 380 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
44	N-[2,4-Bistrifluormethylbenzoyl]-4-methoxythiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 432 (M-H) <sup>-</sup>
45	N-[2,4-Bis(trifluormethyl)benzoyl]-4-methylthiothiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 448 (M-H) <sup>-</sup>
46	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-methylthio-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 458 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 2 Cl überein
47	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-4-methoxy-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 442 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 2 Cl überein
48	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-4-methoxy-5-thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 466 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Br überein
49	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-4-methylthio-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 482 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Br überein
50	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-2-isopropylthiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 377 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
51	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-2-isopropylthiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 401 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
52	N-[2-Methyl-4-brombenzoyl]-2-methylthiazol-5-sulfonamid	ES(-)MS m/z 373 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
53	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-trifluormethylthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 402 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein

## Beispiel 54

N-[4-Brom-2-chlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid



**[0077]** Ein 8 ml Reaktionsgefäß wird mit 4-Brom-2-chlorbenzoesäure (0,39 mmol, 1,5 Äquivalente) und 2,0 ml Dichlormethan befüllt. Eine Stammlösung (4,0 ml), die 5-Bromthiophen-2-sulfonamid (0,26 mmol, 1 Äquivalent) und N,N-[Dimethyl]-4-aminopyridin (48 mg, 0,39 mmol, 1,5 Äquivalente) in Dichlormethan enthält, wird zugegeben, gefolgt von 0,261 g Carbodiimidpolystyrolharz (2,0 mmol/g, 0,52 mmol, 2,0 Äquivalente, Novabiochem.) und das Gefäß wird verschlossen und geschüttelt. Nach 72 Stunden werden 0,77 g sulfoniertes Polystyrolharz (MP-TsOH) zugegeben (1,53 mmol/g, 1,17 mmol, Argonaut). Nach etwa 18 Stunden wird das Reaktionsgemisch filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird einer Chromatographie unterzogen und die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und unter verringertem Druck unter Bildung der Titelverbindung konzentriert.

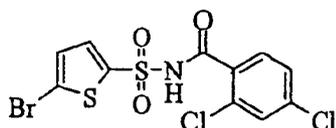
ES(-)MS m/z 456 (M-H)<sup>-</sup> stimmt mit 2 Br und 1 Cl überein.

**[0078]** Die Verbindungen der Beispiele 55-62 werden im wesentlichen wie in Beispiel 54 beschrieben, hergestellt.

Beispiel Nr	Produkt	Massenspektrometersdaten (m/z)
55	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 334 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
56	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-(2-pyridyl)-thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 411 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
57	N-[4-Brom-2-methylbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 436 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Br überein
58	N-[2-Chlor-4-nitrobenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 423 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 1 Cl überein
59	N-[2,4-Dimethylbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 372 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 1 Br überein
60	N-[4-Chlor-2-methylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 348 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein
61	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 368 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 3 Cl überein
62	N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-(phenylthio)thiophen-2-sulfonamid	ES(-)MS m/z 442 (M-H) <sup>-</sup> stimmt mit 2 Cl überein

## Beispiel 63

## N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid



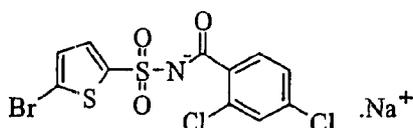
**[0079]** Zu einem Reaktionsgemisch aus Dichlorbenzoesäure (28,4 g, 148,7 mmol), 5-Brom-2-sulfonamid (30,0 g, 123,9 mmol) und EtOAc (200,0 ml) bei Raumtemperatur wird eine heiße Lösung aus CDI (24,1 g, 148,7 mmol) in THF (100,0 ml) über einen Zeitraum von 13,0 min gegeben. Extra THF (50,0 ml) wird zur Unterstützung zugegeben und das restliche CDI wird in das Reaktionsgefäß gewaschen. Es wird eine Gasentwicklung während der Zugabe der CDI Lösung/Aufschlämmung beobachtet. Diese kann durch die Geschwindigkeit der Zugabe kontrolliert werden. Am Ende der CDI Zugabe wird die hellgelbe Lösung für 10 min gerührt und dann am Rückfluss für 90 min erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (das Reaktionszwischenprodukt wird durch GC aufgezeichnet und dürfte vollständig sein, wenn kein Säurepeak mehr beobachtet wird). Die Reaktion kann sich dann auf 40°C äquilibrieren, wonach reines DBU (22,3 ml, 148,7 mmol) auf einmal zu-

gegeben wird (die Maximumtemperatur wird am Ende der Zugabe bei 45°C erhalten) und bei Raumtemperatur über Nacht der Bequemlichkeit halber gerührt. Die Reaktion sollte gemäß HPLC vollständig sein wenn das Sulfonamid Ausgangsmaterial verschwunden ist. Entionisiertes Wasser (250,0 ml) wird dann zugegeben und die obere organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N HCl Lösung (500,0 ml) kräftig gerührt, mit wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und der Kuchen wird mit EtOAc (20,0 ml) gewaschen. Das Filtrat wird dann bei verringertem Druck (Wasserbadtemperatur ~50°C) auf 70,4 g einer dicken Lösung konzentriert. Zu dieser Lösung wird Heptan (200,0 ml) unter kräftigem Rühren gegeben, bis sich ein nicht ganz weißer Niederschlag nach etwa einer Stunde bildet. Der Niederschlag wird filtriert und der Kuchen wird mit Heptan (25,0 ml) gewaschen. Der Niederschlag wird dann in einem Hausvakuum bei 55°C für 18 Stunden (45,4 g, 88,2 Gewichtsprozent Ausbeute) getrocknet.

ES(-)MS m/z 412 (M-H)<sup>-</sup> stimmt mit 1 Br und 2 Cl überein.

#### Beispiel 64

#### N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamidnatriumsalz



**[0080]** Zu einer Lösung der Verbindung von Beispiel 63 (25,0 g, 60,2 mmol) und MTBE (208,0 ml) bei Raumtemperatur wird Natriummethoxid (3,3 g, 60,2 mmol) in einer Einzelportion gegeben. Die Reaktion wird dann für 24 Stunden gerührt, wonach Heptan (426,9 ml) gefolgt von kräftigem Rühren für 60 min zugegeben wird. Es bildet sich ein weißer Niederschlag und der wird dann unter einem positiven Stickstoffdruck filtriert und der Kuchen wird nacheinander mit Heptan (150,0 ml) gewaschen. Der Niederschlag wird dann zur Halbtrockne gebracht, gefolgt von dem Trocknen in einem Hausvakuumofen bei 100°C für 18 Stunden (Masse = 22,1 g, 84 Gewichtsprozent Ausbeute,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>) 7,13-7,14 δ (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H)).

**[0081]** Alle die in Frage kommenden Verbindungen sind oral verfügbar und werden normalerweise oral verabreicht und daher ist eine orale Verabreichung bevorzugt. Jedoch ist die orale Verabreichung nicht der einzige Weg oder der einzig bevorzugte Weg. Beispielsweise kann eine transdermale Verabreichung für Patienten sehr erwünscht sein, die bezüglich der Einnahme von oralen Arzneimitteln vergesslich oder verärgert sind und der intravenöse Weg kann aus Komfort oder zur Vermeidung von Komplikationen, die mit einer oralen Verabreichung verbunden sind, bevorzugt sein. Die Verbindungen der Formel I können auch unter bestimmten Umständen durch den perkutanen, intramuskulären, intranasalen oder intrarektalen Weg verabreicht werden. Der Verabreichungsweg kann auf jede Weise variiert werden, eingeschränkt durch die physikalischen Eigenschaften der Arzneimittel, den Komfort des Patienten und des Pflegepersonals und anderer relevanter Umstände (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Ausgabe, Mack Publishing Co. (1990)).

**[0082]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden auf eine in der pharmazeutischen Technik gut bekannte Weise hergestellt. Der Träger oder der Hilfsstoff kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als Vehikel oder Medium für den Wirkstoff dient. Solche Träger oder Hilfsstoffe sind in der Technik gut bekannt. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann zur oralen, inhalativen, parenteralen oder topischen Verwendung angepasst werden und kann in Form von Tabletten, Kapseln, Aerosolen, Inhalationsmitteln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen oder dergleichen angepasst werden.

**[0083]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral verabreicht werden, beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder Kapseln oder zu Tabletten verpresst werden. Zum Zweck der oralen therapeutischen Verabreichung können die Verbindungen mit Hilfsstoffen eingearbeitet werden und in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Obladen, Kaugummis und dergleichen verwendet werden. Diese Präparationen sollten mindestens 4 % der erfindungsgemäßen Verbindung, dem Wirkstoff enthalten, aber dies kann in Abhängigkeit der bestimmten Form variieren und kann zwischen 4 % bis etwa 70 % des Gewichts der Einheit betragen. Die Menge der in den Zusammensetzungen vorhandenen Verbindung ist so groß, dass eine geeignete Dosierung erhalten wird. Bevorzugte Zusammensetzungen und Präparationen gemäß der vorliegenden Erfindung können durch den Fachmann bestimmt werden.

**[0084]** Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Dragees und dergleichen können auch einen oder mehrere der folgen-

den Hilfsstoffe enthalten: Bindemittel, wie Povidon, Hydroxypropylcellulose, mikrokristalline Cellulose oder Gelatine, Hilfsstoffe oder Verdünnungsmittel wie: Stärke, Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Dicalciumphosphat, Zerfallshilfsstoffe, wie: Natriumcroscarmellose, Crospovidon, Natriumstärkeglycolat, Maisstärke und dergleichen, Schmiermittel, wie: Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum oder hydriertes Pflanzenöl: Gleitmittel, wie kolloidales Siliciumdioxid, Netzmittel, wie: Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80 und Süßstoffe, wie Saccharose, Aspartam oder Saccharin können zugegeben werden oder ein Geschmacksstoff, wie: Pfefferminze, Methylsalicylat oder Orangenaroma. Wenn die Dosierungsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger, wie Polyethylenglycol oder ein fettes Öl enthalten. Andere Einheitsdosierungsformen können andere verschiedene Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren, wie beispielsweise als Beschichtungen. Daher können Tabletten oder Pillen mit Zucker, Hydroxypropylmethylcellulose, Polymethacrylaten oder anderen Beschichtungsmitteln beschichtet werden. Sirupe können zusätzlich zu den vorliegenden Verbindungen Saccharose als Süßstoff und bestimmte Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Färbungen und Geschmacksstoffe enthalten. Materialien, die zur Herstellung dieser verschiedenen Zusammensetzungen verwendet werden, sollten pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen nicht toxisch sein.

**[0085]** Injektionen zur parenteralen Verabreichung umfassen sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Wässrige Lösungen und Suspensionen können destilliertes Wasser zur Injektion oder physiologische Kochsalzlösung umfassen. Nicht-wässrige Lösungen und Suspensionen können Propylenglycol, Polyethylenglycol, Pflanzenöl, wie Olivenöl, Alkohol, wie Ethanol oder Polysorbat 80 (eingetragenes Warenzeichen) enthalten. Injektionen können zusätzliche Inhaltsstoffe neben den inerten Verdünnungsmitteln enthalten: Beispielsweise Konservierungsstoffe, Netzmittel, Emulgiermittel, Dispergiemittel, Stabilisiermittel (wie Lactose), Hilfsstoffe, wie Mittel zur Erleichterung der Auflösung (beispielsweise Glutaminsäure oder Asparaginsäure). Sie können beispielsweise durch Filtration durch ein Bakterien-zurückhaltendes Filter, durch Einbau von Sterilisationsmitteln in die Zusammensetzungen oder durch Bestrahlung sterilisiert werden. Sie können auch in Form von sterilen festen Zusammensetzungen hergestellt werden, die in sterilem Wasser oder einigen anderen sterilen Verdünnungsmitteln zur Injektion unmittelbar vor der Verwendung gelöst werden können.

**[0086]** Die Verbindungen der Formel 1 sind im allgemeinen über einen weiten Dosierungsbereich wirksam. Beispielsweise fallen Tagesdosierungen normalerweise in den Bereich von etwa 10 bis etwa 300 mg/kg Körpergewicht. In einigen Fällen können Dosierungsmengen, die unter der unteren Grenze des vorher erwähnten Bereichs liegen, passender sein, während in anderen Fällen höhere Dosen ohne eine Verursachung von schädlichen Nebenwirkungen verwendet werden können und daher soll der obige Dosierungsbereich den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Es ist verständlich, dass die Menge an tatsächlich verabreichter Verbindung vom Arzt in Anbetracht der relevanten Umstände bestimmt wird, einschließlich des zu behandelnden Zustands, des gewählten Verabreichungswegs, der im einzelnen verabreichten Verbindung oder Verbindungen, dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des individuellen Patienten und der Schwere der Symptome des Patienten.

#### Hemmung der HUVEC Proliferation

**[0087]** Humane Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (HUVEC, Bio Whittaker/Clonetics, Walkersville, MD) werden in Endothelzellwachstumsmedium (EGM) gehalten, worin Basalmedium (EBM) mit Rinderhirnextrakt, humaner epidermaler Wachstumsfaktor, Hydrocortison, Gentamycin, Amphotericin B und 2 % fetales Rinderserum enthalten sind. Für den Test werden HUVEC ( $5 \times 10^3$ ) in EBM (200  $\mu$ l) mit 0,5 % fetalem Rinderserum zu den Vertiefungen in eine Zellkulturplatte mit 96 Vertiefungen gegeben und für 24 Stunden in befeuchteter Luft mit 5 % Kohlendioxid bei 37°C inkubiert. Die Testverbindungen werden seriell in Dimethylsulfoxid (DMSO) in einer Konzentration von 0,0013 bis 40  $\mu$ M verdünnt und zu den Vertiefungen mit 20  $\mu$ l gegeben. Dann wird humaner Endothelwachstumsfaktor (VEGF) (20 ng/ml in Vertiefungen, R&D Systems, Minneapolis, MN), der aus einer Stammlösung mit 100  $\mu$ g/ml in phosphatgepufferter, normaler Kochsalzlösung hergestellt wurde, die 0,1 % Rinderserumalbumin enthält, zu den Vertiefungen gegeben. Die HUVEC werden bei 37°C für 72 Stunden in befeuchteter Luft mit 5 % Kohlendioxid inkubiert. Proliferationsreagenz für WST-1 Zellen (20  $\mu$ l, Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) wird zu den Vertiefungen gegeben und die Platten werden für 1 Stunde in den Inkubator zurückgestellt. Es wird die Absorption jeder Vertiefung bei 440 nm gemessen. Der Wachstumsanteil wird aus der Absorption aus behandelten Vertiefungen mit und ohne VEGF geteilt durch die Absorption bestimmt, die von den Kontrollvertiefungen erhalten werden, welche auf 0 und 1,0 gesetzt werden. Die beispielhaften Verbindungen werden in diesem Test getestet und alle zeigen eine  $HK_{50} \leq 1,0 \mu$ M.

## Wachstumshemmung von HCT116 Colocarzinomzellen

**[0088]** Humane HCT116 Colocarzinomzellen werden in einer Monoschichtkultur in RPMI 1640 Medium angezogen, das mit 10 % fetalem Rinderserum und 1 % Penicillin-Streptomycin (GibcoBRL, Grand Island, NY) supplementiert ist. HCT116 Zellen werden in einer exponentiellen Wachstumsphase gegenüber verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen bei 37°C für 72 Stunden in Luft mit 5 % Kohlendioxid ausgesetzt. Nach der Exposition gegenüber dem Mittel werden die Zellen mit 0,9 % phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen. Die Wachstumshemmung wird mittels des oben beschriebenen WST-1 Zellproliferationsreagenzes bestimmt. Die Ergebnisse werden als Wachstumsanteil der behandelten Zellen im Vergleich zu Kontrollkulturen ausgedrückt. Es werden repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf eine Wirksamkeit gegen die humanen HCT116 Kolontumorzellen getestet. Die Daten aus diesen Experimenten werden in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I: Humane HCT116 Colontumorzellen

Beispiel	HK <sub>50</sub> (µM)	Beispiel	HK <sub>50</sub> (µM)
1	5,6	28	8,0
2	6,0	29	17,3
3	14,7	30	15,8
4	7,7	31	9,1
6	20,6	32	3,9
7	5,2	54	17,0
9	21,7	55	4,5
16	3,7	56	5,4
17	5,0	57	3,4
18	13,2	58	5,2
19	5,8	61	1,0
20	5,7	63	1,3

## Herkömmliche Tests mit Maustumor und humanem Tumorxenotransplantat

**[0089]** Die Hemmung der in Mäuse transplantierten Tumoren ist ein anerkanntes Verfahren zur Untersuchung der Wirksamkeit von Antitumormitteln (Corbett et al., In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing: Use of rodent solid tumors für drug discovery, In: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials and Approval, B. Teicher (Herausgeber) Humana Press Inc., Totowa, NJ, Kapitel 5, Seiten 75-99 (1997), (Corbett et al., Int. J. Pharmacog., 33, Supplement, 102-122 (1995)). Maustumoren oder humane Xenotransplantate werden implantiert, wie dies im wesentlichen in Corbett In vivo Methods for Screening and Preclinical Testing: Use of rodent solid tumors for drug discovery beschrieben ist. Kurz gesagt wird der Maustumor oder das humane Xenotransplantat subkutan entweder mittels 12 Gauge Trocarimplantaten oder einer abgezählten Anzahl an Zellen implantiert. Die Lage für die Trocarinsertion liegt zwischen der Achsel- und Leistenregion entlang der Seite der Maus. Der Trocar wird etwa 0,75 Inch subkutan aufwärts in Richtung der Achsel geschoben, bevor das Tumorfsegment entladen und die Haut nach der Entfernung des Trocars zgedrückt wird. Alternativ dazu werden humane Tumorzellen, die aus Zellkultur ( $1 \times 10^7$  Zellen) hergestellt wurden, mit einem gleichen Volumen Matrigel (Becton-Dickinson) subkutan in ein Hinterbein einer männlichen oder weiblichen Nacktmaus (Charles River) implantiert. Es wird entweder eine Testverbindung in Träger oder nur Träger alleine durch eine intravenöse Bolusinjektion (i.v.), intraperitoneale Injektion (i.p.) oder orale Gabe (p.o.) verabreicht. Jede Behandlungsgruppe wie auch eine Gruppe an unbehandelten Kontrolltieren, besteht in jedem Experiment aus 8 bis 10 Tieren pro Gruppe. Die subkutane Tumorreaktion wird durch Tumolvolumenmessungen verfolgt, die zweimal pro Woche über den Verlauf des Experiments (60 bis 120 Tage) ausgeführt werden. Die Körpergewichte werden als allgemeines Maß an Toxizität verwendet. Die subkutanen Tumordaten werden durch Bestimmung des mittleren Tumorgewichts für jede Behandlungsgruppe über den Verlauf des Experiments und der Berechnung der Tumowachstumsverzögerung als Unterschied in Tagen für die behandelten Tumoren gegenüber den Kontrolltumoren analysiert, um ein Volumen von entweder 500 oder 1000 mm<sup>3</sup> zu erreichen.

**[0090]** Die Verbindung von Beispiel 64 wird gegen eine Vielzahl an Tumoren der Maus und des Menschen getestet, wie dies im wesentlichen oben beschrieben wurde. Die Daten aus diesen Tests werden in der Tabelle II zusammengefasst. Die in jedem Experiment gemessenen Parameter sind in den folgenden Absätzen zusammengefasst.

Tumorgewicht (mg) =  $(a \times b^2)/2$ , worin a = Tumurlänge (mm) und b = Tumorbreite (mm).

**[0091]** Tumorwachstumsverzögerung = T - C, worin T für die mittlere Zeit (Tagen) steht, die für die Tumoren der Behandlungsgruppe erforderlich ist, um eine vorbestimmte Größe zu erreichen und C steht für die Medianzeit (Tage) für die Tumoren der Kontrollgruppe, um die gleiche Größe zu erreichen.

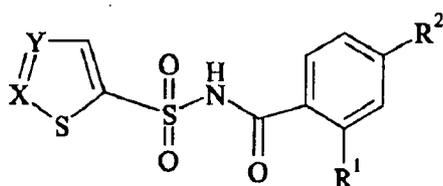
Tabelle II: Humanes Coloncarzinom HT-29

Beispiel 64	Dosis (mg/kg)	Tumorwachstumsverzögerung (Tage)
Experiment A		
	30	0 ± 2
	60	2 ± 2
	80	2 ± 2
Experiment B		
	30	9 ± 4
	60	3 ± 4
	80	8 ± 3,6

**[0092]** Nachdem palpierbare Tumoren beobachtet werden, wird das Arzneimittel für 5 aufeinanderfolgende Tage i.v. verabreicht, die Tiere ruhen für 2 Tage und die Verbindung wird erneut iv für 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht.

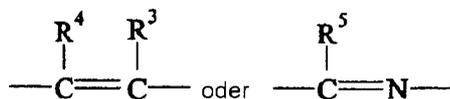
### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel I



I

worin -X=Y- steht für



R<sup>1</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und CF<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Halogen, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl und CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> steht für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio oder Halogen,

R<sup>4</sup> aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus H, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, -COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl, das wahlweise substituiert ist mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylthio, CF<sub>3</sub>, S-Phenyl und Pyridinyl,

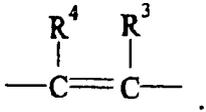
R<sup>5</sup> für Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkoxy steht,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig für Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl stehen.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide für Chlor oder Brom stehen oder R<sup>1</sup> für Methyl steht und R<sup>2</sup> für Chlor steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin -X=Y- steht für



5. Verbindung nach Anspruch 4, worin R<sup>3</sup> aus H, Chlor, Brom, Methyl, Methoxy und Methylthio ausgewählt ist.

6. Verbindung nach Anspruch 4 oder 5, worin R<sup>4</sup> ausgewählt ist aus H, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, Methylthio, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, Methoxy, Cyano, S-Phenyl und Pyridinyl.

7. Verbindung nach Anspruch 1, die N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz hiervon ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, die N-[4-Chlor-2-methylbenzoyl]-5-chlorthiophen-2-sulfonamid oder ein Basenadditionssalz hiervon ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin das pharmazeutisch annehmbare Basenadditionssalz ein Natriumsalz ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1, die N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamidnatriumsalz ist.

11. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 im Gemisch mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff umfasst.

12. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 11, die N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamid oder ein pharmazeutisch annehmbares Basenadditionssalz umfasst.

13. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 12, die N-[2,4-Dichlorbenzoyl]-5-bromthiophen-2-sulfonamidnatriumsalz umfasst.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Verwendung als Pharmazeutikum.

15. Verwendung einer Verbindung nach der Definition in einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von empfindlichen Neoplasmen.

16. Verwendung nach Anspruch 15, worin das empfindliche Neoplasma ein Tumor des Kolons oder des Rektums ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen