



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG


 Anmeldenummer: 78100183.9


 Int. Cl.²: C07D239/48, A61K31/505


 Anmeldetag: 19.06.78


 Priorität: 06.07.77 DE 2730468


 Anmelder: BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE)

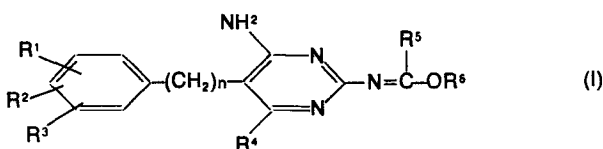

 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 24.01.79
 Patentblatt 79/2


 Erfinder: Scharwaechter, Peter, Dr., An der Duene 9, D-2082 Moorrege (DE)
 Gutsche, Klaus, Dr., Ehmschenkamp 5, D-2084 Rellingen (DE)
 Kohlmann, Wilhelm, Dr., An der Duene 6, D-2082 Moorrege (DE)
 Kroemer, Gerd, Dr., verstorben, zuletzt wohnhaft Kaltenweise 100a, D-2200 Elmshorn (DE)


 Benannte Vertragsstaaten: BE CH DE FR GB LU NL SE


 Neue N-Pyrimidinyl-imidsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.


 N-Pyrimidinyl-imidsäureester der Formel I



in der R¹, R² und R³, die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten, R⁴ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet, R⁵ Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl bedeutet, und n gleich 0 oder 1 sein kann, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende therapeutische Mittel und ihre Verwendung bei Infektionskrankheiten.

EP 0 000 335 A1

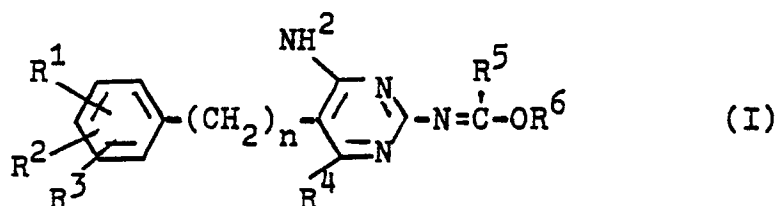
BASF Aktiengesellschaft

O.Z. 0050/033063

Neue N-Pyrimidinyl-imidsäureester, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Imidsäureester der Formel I

5



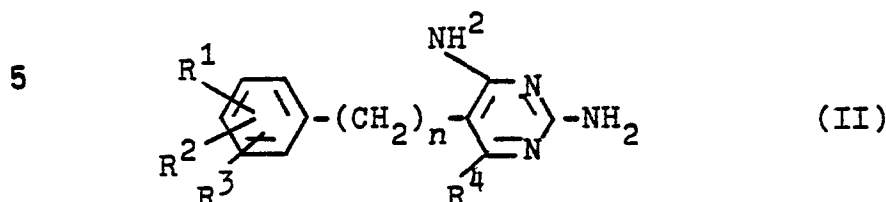
- 10 in der R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten, R^4 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet, R^5 Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl bedeutet, und R^6 Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl bedeutet, und n gleich 0
15 oder 1 sein kann.

Bevorzugt stehen die Substituenten R^1 , R^2 und R^3 in der 3-, 4- und 5-Stellung des Benzolringes.

- 20 Unter den Verbindungen der Formel I sind dabei diejenigen bevorzugt, in denen R^4 Wasserstoff oder Äthyl bedeutet.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I geschieht nach den für die Herstellung von Imidsäure-
25 estern üblichen Methoden, wie sie u.a. im Houben-Weyl

"Methoden der organischen Chemie", Band 6/3 beschrieben sind, indem man eine Verbindung der Formel II



10 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und n die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Orthocarbonsäureester der Formel III



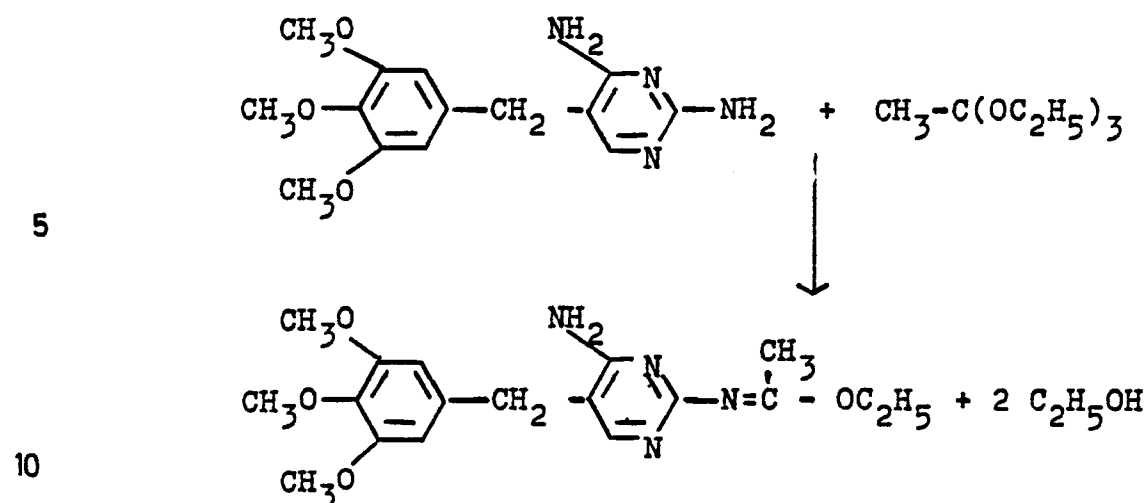
15 in der R^5 und R^6 die oben genannte Bedeutung haben, umsetzt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann mit oder ohne Lösungsmittel erfolgen, wobei im letzteren Falle mit einem Überschuß des eingesetzten Orthocarbonsäureesters gearbeitet wird. Als mögliche Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Dimethylformamid oder Dioxan. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 0 und 150°C, bevorzugt zwischen 50 und 100°C bzw. bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels oder Orthocarbonsäureesters.

25 Die Umsetzung kann gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure, durchgeführt werden.

Verwendet man beispielsweise 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Orthoessigsäuretriäthylester als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsverlauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:

35



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind anti-
mikrobiell wirksam bei durch Bakterien und Protozoen hervor-
gerufenen Krankheiten und potenzieren, kombiniert mit Sul-
fonamiden, deren antimikrobielle Wirkung. Sie können daher
beispielsweise bei bakteriellen Erkrankungen der Atmungsor-
gane, Verdauungsorgane und Harnwege sowie bei Hals-,
Nasen-, Ohreninfektionen und allgemein systemischen Infek-
tionskrankheiten und bei Malaria verwendet werden.

Solche Sulfonamide sind beispielsweise:

2-Sulfanilamido-pyridin, 2-Sulfanilamido-thiazol, 2-Sul-
fanilamido-pyrimidin, 2-Sulfanilamidol-4-methyl-pyrimidin,
2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin, 4-Sulfanilamido-
-2,6-dimethyl-pyrimidin, 5-Sulfanilamido-3,4-dimethyl-
-isoxazol, 3-Sulfanilamido-6-methoxy-pyridazin, 3-Sulfanil-
amido-6-chlor-pyridazin, 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxy-pyri-
midin, 3-Sulfanilamido-2-phenyl-pyrazol, 2-Sulfanilamido-
-5-methyl-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin,
2-Sulfanilamido-5-methyl-isoxazol, 2-Sulfanilamido-
-4,5-dimethyl-oxazol, 2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazin,
4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin, 4-Sulfanilamido-
-3-methoxy-1,2,5-thiadiazol, 4-Aminobenzol-sulfonyl-guani-
din.

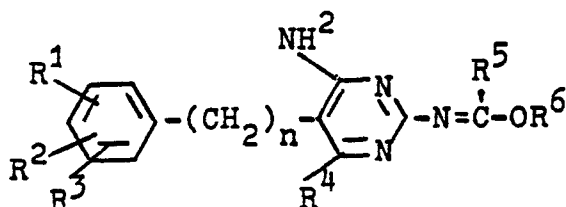
Die Verbindungen der Formel I können mit den beispielhaft genannten Sulfonamiden in verschiedenen Mischungsverhältnissen kombiniert werden, wobei das Verhältnis Verbindung der Formel I zu Sulfonamid von 1:10 bis 5:1 variieren kann. Bevorzugte Mischungsverhältnisse sind 1:1 bis 1:5. Dabei kommen in der Regel als Dosierung 20 bis 500 mg eines Wirkstoffs der Formel I in Betracht.

Zum Wirksamkeitsnachweis wurden erfindungsgemäße Substanzen im Tierversuch am Modell der sogenannten Aronson-Sepsis, wobei mit *Streptococcus agalactiae* infiziert wird, geprüft und mit dem bekannten Trimethoprim verglichen. Hierzu wurden Gruppen von je 30 weiblichen Mäusen mit einer tödlichen Dosis von *Streptococcus agalactiae* 7941 infiziert und 2 Stunden nach der Infektion mit einer Mischung von 300 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol + 60 mg einer der erfindungsgemäßen Substanzen behandelt. Außer einer nicht behandelten Kontrollgruppe wurde eine zweite Gruppe mit dem als Referenzsubstanz dienenden Gemisch von 300 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol + 60 mg Trimethoprim behandelt. Nach 44 Stunden wurde die Zahl der überlebenden Tiere bestimmt und diese Zahl durch die Zahl der überlebenden aus der mit der Referenzsubstanz behandelten Gruppe dividiert. Der so erhaltene Zahlenwert (Trimethoprimfaktor) ist ein Maß für die Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen im Vergleich zum Trimethoprim. $F = 2$ bedeutet also, daß die Substanz doppelt so wirksam ist wie Trimethoprim. Aus der folgenden Tabelle geht eine Überlegenheit der erfindungsgemäßen Substanzen gegenüber dem Trimethoprim bis zum 5-fachen hervor.

Tabelle

Allgemeine Formel

5



10

	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	F
15	1	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	0	2,1
	2	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	0	5,0
	3	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	0	2,5
	4	4-Cl	H	H	C ₂ H ₅ -	C ₃ H ₇ -	C ₂ H ₅ -	0	2,4
	5	4-Cl	H	H	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	1	2,0
20	6	2-Cl	4-Cl	H	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	1	2,0
	7	3-Cl	4-Cl	H	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	1	2,9
	8	4-CH ₃	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅ -	1	1,7
25	9	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	1	1,25
	10	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	1	2,0
	11	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	CH ₃ -	CH ₃ -	1	2,6
	12	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	1	1,3
30	13	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	1	1,4
	14	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	C ₃ H ₇ -	C ₂ H ₅ -	1	1,5
	15	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ -	1	1,5

35

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach auch
chemotherapeutische Mittel, die neben üblichen Träger- und
Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel I, insbesonde-
re in Kombination mit einem Sulfonamid als Wirkstoffe ent-
halten, sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I
als Sulfonamidpotentiatores.

Die chemotherapeutischen Mittel bzw. Zubereitungen werden
mit den üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und
den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen
Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart
in bekannter Weise hergestellt.

Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darrei-
chungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche
Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtab-
letten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder
Suspensionen.

Beispiel 1

34 g 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin (Tri-
methoprim) werden mit 97,2 g Orthoessigsäuretriäthylester
in 240 ml Dimethylformamid und 1 ml konzentrierter Salz-
säure suspendiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 80 bis 90°C
behandelt man mit Aktivkohle, filtriert ab, engt im Vakuum
ein und löst den Rückstand in der Wärme in 200 ml Butylace-
tat. Beim Abkühlen kristallisieren 35,2 g (81,5% d.Th.)
N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acet-
imid-säureäthylester mit dem Fp.: 142-144°C aus.

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

2. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-
acetimidsäure-methylester mit dem Fp.: 171°C aus 2,4-Di-

amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und Ortho-essigsäuretrimethylester.

- 5 3. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-
-propionimidsäure-äthylester mit dem Fp.: 137°C aus
2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und
Orthopropionsäuretriäthylester.
- 10 4. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-
-butyrimidsäure-äthylester mit dem Fp.: 128°C aus
2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und
Orthobuttersäuretriäthylester.
- 15 5. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-
-isobutyrimidsäure-äthylester mit dem Fp.: 136°C aus
2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und
Orthoisobuttersäuretriäthylester.
- 20 6. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-
-phenylacetimidsäureäthylester mit dem Fp.: 168°C aus
2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin und
Orthophenylessigsäuretriäthylester.
- 25 7. N-[4-Amino-5-(4-methoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acet-
imidsäureäthylester mit dem Fp.: 126°C aus 2,4-Di-
amino-5-(4-methoxybenzyl)-pyrimidin und Orthoessig-
säuretriäthylester.
- 30 8. N-[4-Amino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acet-
imidsäure-äthylester mit dem Fp.: 148°C aus 2,4-Di-
amino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin und Orthoessig-
säuretriäthylester.

9. N-[4-Amino-5-(4-methylbenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidssäureäthylester mit dem Fp.: 129°C aus 2,4-Diamino-5-(4-methylbenzyl)-pyrimidin und Orthoessigsäuretriäthylester.

5

10. N-[4-Amino-5-(4-chlorbenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidssäureäthylester mit dem Fp.: 154°C aus 2,4-Diamino-5-(4-chlorbenzyl)-pyrimidin und Orthoessigsäuretriäthylester.

10

11. N-[4-Amino-5-(3,4-dichlorbenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidssäureäthylester mit dem Fp.: 158°C aus 2,4-Diamino-5-(3,4-dichlorbenzyl)-pyrimidin und Orthoessigsäuretriäthylester.

15

12. N-[4-Amino-5-(2,4-dichlorbenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidssäureäthylester mit dem Fp.: 128°C aus 2,4-Diamino-5-(2,4-dichlorbenzyl)-pyrimidin und Orthoessigsäuretriäthylester.

20

Beispiel 13

29,85 g 5-(4-Chlorphenyl)-6-äthyl-2,4-diamino-pyrimidin (Pyrimethamin) werden mit 97,32 g Orthoessigsäuretriäthylester in 240 ml Dimethylformamid und 1 ml konzentrierter Salzsäure suspendiert. Nach 4-stündigem Rühren bei 85 bis 100°C wird die klare Reaktionslösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Lösen in 100 ml Isopropyläther in der Wärme kristallisieren 32,8 g (85,2% der Theorie) N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidssäureäthylester mit dem Fp.: 143 bis 145°C aus.

30

Analog Beispiel 13 wurden hergestellt:

14. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimidssäure-methylester mit dem Fp.: 146°C aus

35

5-(4-Chlorphenyl)-6-äthyl-2,4-diamino-pyrimidin und
Orthoessigsäuretrimethylester.

5 15. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]
-propionimidsäure-äthylester mit dem Fp.: 124°C aus
5-(4-Chlorphenyl)-6-äthyl-2,4-diamino-pyrimidin und
Orthopropionsäuretriäthylester.

10 16. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-dichlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]
-butyrimidsäureäthylester mit dem Fp. 129°C aus
5-(4-Chlorphenyl)-6-äthyl-2,4-diaminopyrimidin und
Orthobuttersäure-triäthylester.

15 17. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]
-phenylacetimidsäure-äthylester mit dem Fp.: 120°C aus
5-(4-Chlorphenyl)-6-äthyl-2,4-diaminopyrimidin und
Orthophenylessigsäure-triäthylester.

20 Beispiele für Zubereitungen

18. 400 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol
80 mg N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-
2-yl] acetamidsäure-methylester
25 (Beispiel 2)
20 mg Maisstärke
10 mg Gelatine
8 mg Talkum
2 mg Magnesiumstearat
30 20 mg Primojel

Die Wirkstoffe werden mit Maisstärke gemischt und mit
wäßriger Gelatinelösung granuliert. Das trockene Granulat
wird gesiebt und mit den Zuschlägen vermischt. Aus dieser
35 Mischung werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.

19. 160 mg 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
80 mg N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidsäure-äthylester
(Beispiel 1)
- 5 5 mg Gelatine
30 mg Maisstärke
4 mg Talkum
1 mg Magnesiumstearat
- 10 Die Wirkstoffe werden mit wäßriger Gelatinelösung granuliert und nach dem Trocknen mit Maisstärke, Talkum und Magnesiumstearat vermischt. Aus dieser Mischung werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.
- 15 20. 400 mg 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol
80 mg N-[4-amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidsäure-äthylester
(Beispiel 13)
- 20 20 mg Maisstärke
10 mg Gelatine
8 mg Talkum
2 mg Magnesiumstearat
20 mg Primojel
- 25 Die Wirkstoffe werden mit Maisstärke gemischt und mit wäßriger Gelatinelösung granuliert. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit den Zuschlägen vermischt. Aus dieser Mischung werden in üblicher Weise Tabletten gepreßt.
- 30 21. 4,00 g 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
2,00 g N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetamidsäure-methylester
(Beispiel 2)
- 35 1,9 g Tylose C 30
30,0 g Zucker

10,0 g Glycerin
2,5 g Bentonit
0,06 g Aroma
0,04 g Nipagin M
5 0,06 g Nipasol-Natrium
ad 100,00 g demineralisiertes Wasser

Die feinst gemahlten Wirkstoffe werden in dem wäßrigen
Tylose-Schleim suspendiert. Anschließend werden alle
10 anderen Bestandteile unter Rühren nacheinander zugegeben.
Zum Schluß wird mit Wasser auf 100,0 g aufgefüllt.

15

20

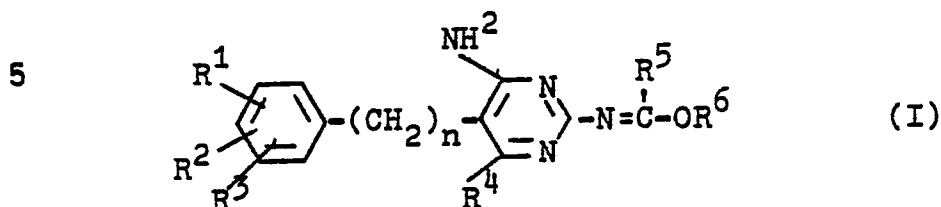
25

30

35

Patentansprüche:

1. N-Pyrimidinyl-imidsäureester der allgemeinen Formel I



10 in der R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden voneinander sein können, Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor bedeuten, R^4 Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet, R^5 Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl bedeutet, und R^6 Alkyl mit 1-4 C-Atomen oder Benzyl bedeutet, und n gleich 0 oder 1 sein kann.

15

2. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimid Säure-äthylester.
3. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimid Säure-methylester.
- 20 4. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-propionimid Säure-äthylester.
- 25 5. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-butyrimid Säure-äthylester.
6. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-isobutyrimid Säure-äthylester.
- 30 7. N-[4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-phenyl-acetimid Säure-äthylester.
- 35 8. N-[4-Amino-5-(4-methoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]-acetimid Säure-äthylester.

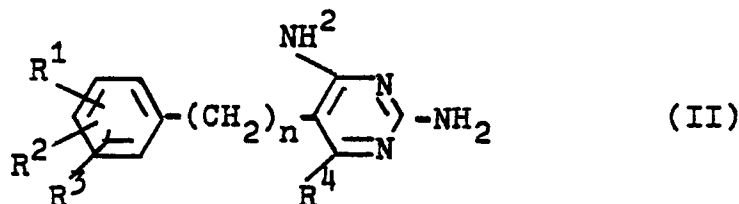
9. N-[4-Amino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-äthylester.

5 10. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-äthylester.

11. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]
-acetimidsäure-methylester.

10 12. N-[4-Amino-6-äthyl-5-(4-chlorphenyl)-pyrimidin-2-yl]
-propionimidsäure-äthylester.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß
Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man
15 eine Verbindung der allgemeinen Formel II



20 worin R¹, R², R³, R⁴ und n die gleiche Bedeutung wie in
Formel I im Anspruch 1 haben, mit einem Orthocarbon-
säureester der Formel III



worin R⁵ und R⁶ die gleiche Bedeutung wie in Formel I
im Anspruch 1 haben, gegebenenfalls in Gegenwart eines
Lösungsmittels und katalytischen Mengen einer Säure um-
30 setzt.

14. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprü-
chen 1 bis 12, gegebenenfalls zusammen mit einem Sulfon-
amid, und nicht-toxischen, therapeutisch verträglichen
35 festen oder flüssigen Trägerstoffen und galenischen
Hilfsmitteln.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 78 10 0183

0000335

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	Keine Entgegenhaltungen. -----		C 07 D 239/48 A 61 K 31/505
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 D 239/48 A 61 K 31/505
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
	6. 10. 1978	FRANCOIS	