



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 30 410 T2 2006.01.26**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 009 758 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 30 410.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/02605**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 940 430.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/011658**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.08.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **01.06.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.01.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07K 5/065 (2006.01)**

**C07K 5/087 (2006.01)**

**C07K 5/107 (2006.01)**

**A61K 38/05 (2006.01)**

**A61K 38/06 (2006.01)**

**A61K 38/07 (2006.01)**

**C07C 257/18 (2006.01)**

**C07D 209/20 (2006.01)**

**C07D 317/60 (2006.01)**

**C07D 333/24 (2006.01)**

**C07D 207/14 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**9718392 29.08.1997 GB**

**9803173 13.02.1998 GB**

(73) Patentinhaber:

**Tularik Ltd., London, GB**

(74) Vertreter:

**Spott & Weinmiller, 80336 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB, IT**

(72) Erfinder:

**LIEBESCHUETZ, John Walter, Macclesfield, Cheshire SK11 0JL, GB; WYLIE, William**

**Alexander, Macclesfield, Cheshire SK11 0JL, GB;**

**WASZKOWYCZ, Bohdan, Macclesfield, Cheshire**

**SK11 0JL, GB; MURRAY, Christopher William,**

**Macclesfield, Cheshire SK11 0JL, GB; RIMMER,**

**Andrew David, Macclesfield, Cheshire SK11 0JL,**

**GB; WELSH, Pauline Mary, Macclesfield, Cheshire**

**SK11 0JL, GB; JONES, Stuart Donald,**

**Macclesfield, Cheshire SK11 0JL, GB; ROSCOE,**

**Jonathan Michael Ernest, Macclesfield, Cheshire**

**SK11 0JL, GB; YOUNG, Stephen Clinton,**

**Macclesfield, Cheshire SK11 0JL, GB; MORGAN,**

**Phillip John, Macclesfield, Cheshire SK11 0JL, GB**

(54) Bezeichnung: **META-BENZAMIDINDERIVATE ALS SERINPROTEASE-INHIBITOREN**

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]** Die Erfindung betrifft Verbindungen, die Inhibitoren von Serinproteasen sind und pharmazeutische Zusammensetzungen hiervon und ihre Verwendung bei der Behandlung des humanen oder tierischen Körpers.

**[0002]** Die Serinproteaseinhibitoren sind eine Gruppe aus proteolytischen Enzymen, die einen gemeinsamen katalytischen Mechanismus aufweisen, der durch einen besonders reaktiven Ser Rest gekennzeichnet ist. Beispiele für Serinproteasen umfassen Trypsin, Tryptase, Chymotrypsin, Elastase, Thrombin, Plasmin, Kallikrein, Komplement C1, acrosomale Protease, lysosomale Protease, Cocoonase,  $\alpha$ -lytische Protease, Protease A, Protease B, Serincarboxypeptidase II, Subtilisin, Urokinase, Faktor VIIa, Faktor IXa und Faktor Xa. Die Serinproteasen wurden ausgiebig über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten untersucht und der therapeutische Wert von Inhibitoren der Serinproteasen ist gut verstanden.

**[0003]** Serinproteaseinhibitoren spielen eine zentrale Rolle bei der Regulation einer großen Vielzahl an physiologischen Prozessen, einschließlich Gerinnung, Fibrinolyse, Fortpflanzung, Entwicklung, Malignität, neuromuskulärem Muster und Entzündung. Es ist gut bekannt, dass diese Verbindungen eine Vielzahl an zirkulierenden Proteasen wie auch Proteasen hemmen, die in Gewebe aktiviert oder freigesetzt werden. Es wird auch klar, dass die Serinproteaseinhibitoren kritische zelluläre Prozesse hemmen, wie Adhäsion, Migration, freie Radikalbildung und Apoptose. Zusätzlich deuten Tierexperimente darauf hin, dass intravenös verabreichte Serinproteaseinhibitoren, Varianten oder Zellen, die Serinproteaseinhibitoren exprimieren, einen Schutzeffekt gegen Gewebeschädigung bereitstellen.

**[0004]** Serinproteaseinhibitoren dürften auch potentiell nützliche Verwendungen bei der Behandlung von Erkrankungen bei einer großen Vielzahl an klinischen Bereichen haben, wie Onkologie, Neurologie, Hämatologie, pulmonale Medizin, Immunologie, Entzündung und Infektionskrankheiten.

**[0005]** Insbesondere können Serinproteaseinhibitoren bei der Behandlung von thrombotischen Erkrankungen, Asthma, Emphysem, Zirrhose, Arthritis, Carzinom, Melanom, Restenose, Atheromen, Trauma, Schock und Reperfusionverletzung brauchbar sein.

**[0006]** Daher hat beispielsweise ein Inhibitor des Faktors Xa einen Wert als therapeutisches Mittel als Antikoagulans, beispielsweise bei der Behandlung und Prävention von thrombotischen Störungen. Die Verwendung eines Faktor Xa Inhibitors als Antikoagulans ist in Anbetracht der Selektivität der Wirkung bevorzugt. Viele klinisch zugelassene Antikoagulationsmittel sind mit schädlichen Wirkungen aufgrund der unspezifischen Art ihrer Wirkungen in der Koagulationskaskade assoziiert.

**[0007]** Ebenfalls existieren gut bekannte Beziehungen einer  $\alpha$ 1 Proteaseinhibitordefizienz mit Emphysem und Zirrhose und eine C1 Esteraseinhibitordefizienz mit Angioödem.

**[0008]** Ferroni et al., Farmaco, Ed. Sci., 1985, 40(10), 712-729 beschreiben die Ergebnisse der Untersuchung der antiproteolytischen Aktivität der N-(3- und (4-Amidinobenzoyl)-L-aminosäuren gegenüber Rindertrypsin und Schweinepankreas-kallikrein.

**[0009]** Ferroni et al., Herausgeber Farmaco, Sci., 1987, 42(10), 709-715 beschreiben die Ergebnisse einer Untersuchung der hemmenden Effekte von Ethylestern der N-Amidinobenzoylaminosäuren auf Thrombin, die Blutgerinnung und die Blutplättchenaggregation.

**[0010]** B.R. Baker et al., J. Med. Chem., 1969, 12(3), 408-414 beschreiben die Ergebnisse einer Untersuchung der hemmenden Effekte von bestimmten meta-substituierten Benzamidinen auf das Meerschweinchenkomplement.

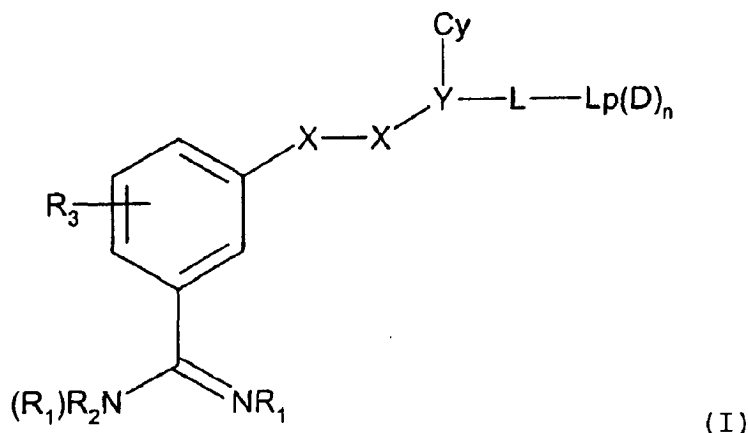
**[0011]** H. Vieweg et al., Pharmazie, 1983, 38(12), 818-820 beschreiben die Synthese von bestimmten  $\alpha$ -(Arylsuifonylamino)- $\omega$ -phenylalkylcarbonsäure-3- und 4- amidinoaniliden und ihre Untersuchung als Serinproteaseinhibitoren.

**[0012]** Die EP 0 672 658 A und die WO 97/24135 A, WO 95/13274 A und WO 92/08709 A beschreiben bestimmte Benzamidine und andere Derivate als Serinproteaseinhibitoren.

**[0013]** Es wurde nun festgestellt, dass bestimmte neue Amidinverbindungen als Inhibitoren der Serinproteasen besonders wirksam sind, speziell Proteasen mit negativ geladenen P1 Spezifitätstaschen und vor allem

die Serinproteasen Thrombin, Trypsin, Urokinase und Faktor Xa.

**[0014]** Daher liefert die Erfindung von einem Aspekt aus betrachtet eine Serinproteaseinhibitorverbindung der Formel I



oder eine entsprechende Verbindung, bei welcher die unsubstituierte oder substituierte Amidinogruppe ersetzt ist durch eine substituierte oder unsubstituierte Aminomethylgruppe, worin

$R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff oder Hydroxyl, Alkoxy, Alkyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxymethoxycarbonyl oder Alkylamino, optional substituiert durch Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy, Oxo, Aryl oder Cycloalkyl,

$R_3$  jeweils unabhängig steht für  $R_1$ ,  $R_2$ , Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Thiol, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamido, Alkylaminosulfonyl, Halogenalkoxy und Halogenalkyl,

X jeweils unabhängig steht für ein C, N, O oder S Atom oder eine Gruppe CO,  $CR_1$ ,  $C(R_1)_2$  oder  $NR_1$ , wobei wenigstens ein X für C, CO,  $CR_1$  oder  $C(R_1)_2$  steht, mit der Maßgabe, dass, falls die Benzamidingruppe unsubstituiert ist (das heißt keine Nicht-Wasserstoff  $R_3$  Gruppe vorhanden ist) und die Gruppe X-X für  $-CH_2C(R_1)_2-$  steht, dann  $R_1$  Wasserstoff ist oder über ein Heteroatom an das Alkylkohlenstoffatom gebunden ist,

L für eine organische Brückengruppe, die 1 bis 5 Grundgerüst-atome enthält, welche ausgewählt sind aus C, N, O und S, oder für eine verzweigte Alkylgruppe oder cyclische Gruppe steht,

Y (das  $\alpha$ -Atom) für ein Stickstoffatom oder eine Gruppe  $CR_1$  steht, oder

Y und L zusammen genommen eine cyclische Gruppe bilden,

Cy für eine gesättigte oder ungesättigte monocyclische oder polycyclische, homocyclische oder heterocyclische Gruppe steht, die vorzugsweise 5 bis 10 Ringatome enthält und optional durch Gruppen  $R_3$  substituiert ist, oder für Phenyl steht, das optional durch  $R_3$  substituiert ist,  $Lp(D)_n$  steht für Alkyl, Heterocyclyl, Alkenyl, Alkaryl, Cycloalkyl, Polycycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Alkaryl oder Halogenalkyl oder eine Kombination aus zwei oder mehr solchen Gruppen, wobei diese Gruppen optional substituiert sind durch ein oder mehr der Gruppen Oxa, Oxo, Aza, Thio, Halogen, Amino, Hydroxy oder  $R_3$ , vorzugsweise eine Gruppe, die bis zu 25 Kohlenstoffatome aufweist, oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon, beispielsweise ein Halogenid-, Phosphat- oder Sulfatsalz oder ein Salz mit Ammonium oder einem organischen Amin, wie Ethylamin oder Meglumine.

**[0015]** In den erfindungsgemäßen Verbindungen, worin das  $\alpha$ -Atom Kohlenstoff ist, hat es vorzugsweise die Konformation, dass es aus einer Konstruktion von einer D- $\alpha$ -Aminosäure  $NH_2-CR_1(Cy)-COOH$  und einem m-Carboxylbenzamid stammt. Ähnlich ist der vierte Substituent  $R_1$  an einem  $\alpha$ -Kohlenstoff vorzugsweise eine Methyl- oder Hydroxymethylgruppe oder Wasserstoff.

**[0016]** In den Verbindungen der Formel (I) ist angedacht, dass die unsubstituierte oder substituierte Amidinogruppe durch eine substituierte oder unsubstituierte Aminomethylgruppe ersetzt werden kann, obwohl ein Amidinoderivat bevorzugt ist.

**[0017]** In den erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, falls nicht anderes angegeben ist, Arylgruppen vorzugsweise 5 bis 10 Ringatome, die optional 1, 2 oder 3 Heteroatome aufweisen, die aus O, N und S ausgewählt sind, Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen oder Alkylreste enthalten vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome, cyclische Gruppe haben vorzugsweise Ringgrößen von 3 bis 8 Atomen und fusionierte, multicyclische Gruppen enthalten vorzugsweise 8 bis 16 Ringatome.

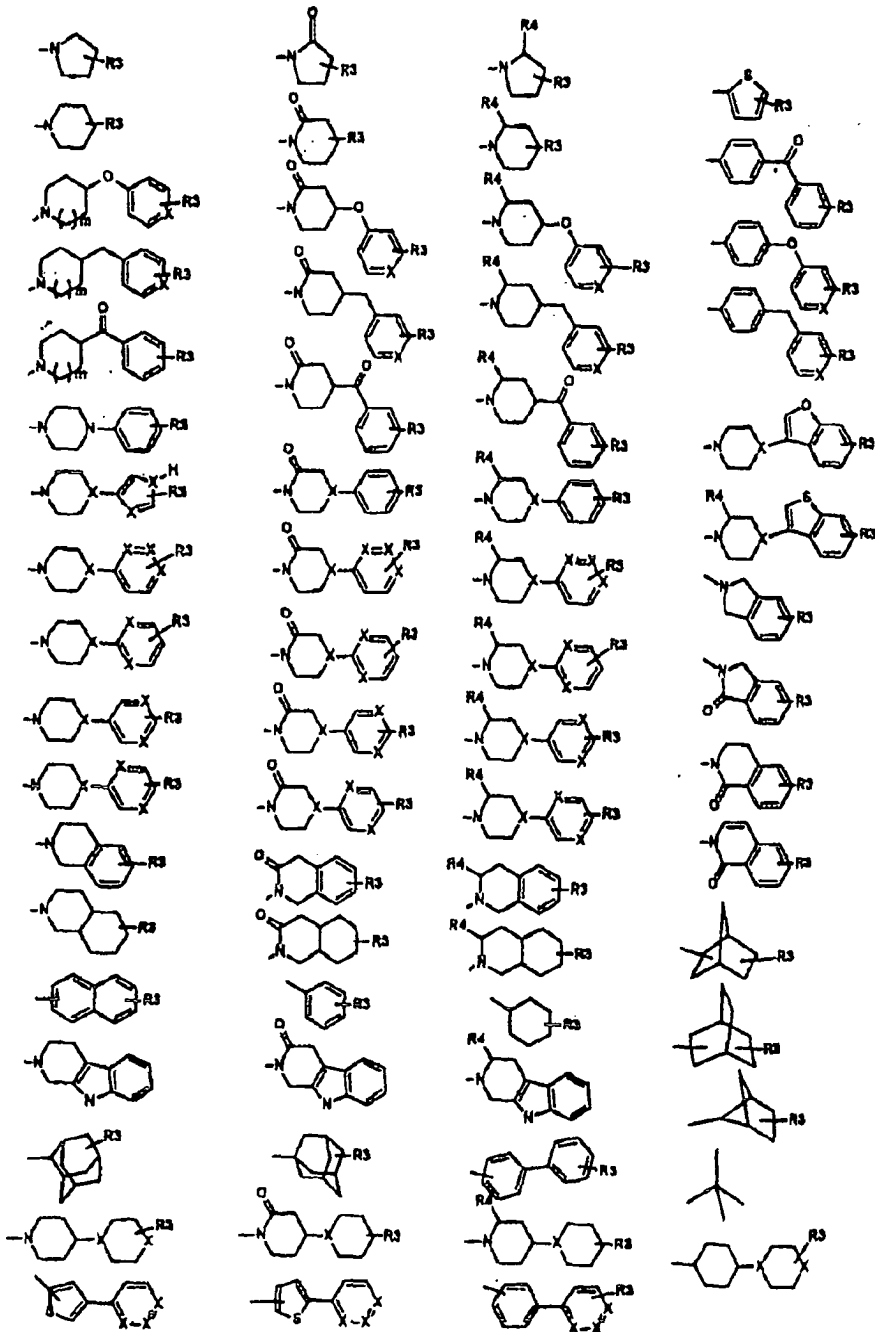
**[0018]** Die Brückengruppe von der Benzamidingruppe zum  $\alpha$ -Atom ist vorzugsweise ausgewählt aus  $-CH=CH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONR_1-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-COO-$ ,  $-OC=O-$  und  $-CH_2CH_2-$ .

Vorzugsweise ist der am nächsten zum  $\alpha$ -Atom befindliche X Rest ein NH oder O Atom, vor allem eine NH-Gruppe. Der X Rest in  $\alpha$  zum Phenylring ist vorzugsweise eine auf Kohlenstoff basierende Gruppe, wie  $\text{CH}_2$  oder CO, vorzugsweise CO. Daher steht eine besonders bevorzugte Brückengruppe X-X für -CONH.

**[0019]** Die Brückengruppe L des  $\alpha$ -Atoms zur  $\text{Lp(D)}_n$  Gruppe ist vorzugsweise CO,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{CONR}_1(\text{CH}_2)_m$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}_1)\text{CO}(\text{CH}_2)_m$ ,  $(\text{CH}_2)_{m+2}$ ,  $\text{CO}(\text{CH}_2)_m$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{OC}=\text{O}$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{O}$  Oder  $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m$  (worin jedes m unabhängig für 0 oder 1 steht). Die Brückengruppe kann wahlweise verzweigt sein, um beispielsweise eine polare Funktionalität aufzunehmen. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Y und L unter Bildung einer cyclischen Gruppe zusammengenommen und das  $\alpha$ -Atom ist daher ein Kohlenstoffatom. Die cyclische Gruppe kann unsubstituiert oder substituiert sein und kann eine Ringgröße von 3 bis 8 Atomen aufweisen. Vorzugsweise ist die cyclische Gruppe ein cyclisches Amid, am bevorzugtesten eines, worin der Amidstickstoff der cyclischen Amidgruppe an die  $\text{Lp(D)}_n$  Gruppe gebunden ist.

**[0020]**  $\text{Lp(D)}_n$  umfasst vorzugsweise eine Gruppe wie Cycloalkyl, Azacycloalkyl, Diazacycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Adamantyl, Decalanyl, Tetrahydrodecalanyl, Bicycloalkyl, Mono- oder Diazabicycloalkyl, heteroaromatisches Mono- oder Bicycloalkyl oder ein lineares oder verzweigtes Alkyl, Alkylen, Alkenyl oder Alkenylen, die alle wahlweise substituiert sind durch eine oder mehrere Gruppen  $\text{R}_3$  oder eine Kombination aus zumindest zwei solcher Gruppen, die an eine Spirobindung oder eine Einfach- oder Doppelbindung oder durch C=O, O, S, SO,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CONR}_1$ ,  $\text{NR}_1\text{-CO-}$ ,  $\text{NR}_1$  Bindung gebunden sind. Beispielsweise umfassen repräsentative  $\text{Lp(D)}_n$  Gruppen Methylcyclohexyl, Methylcyclohexylmethyl, Methylphenylmethyl, Phenylethyl, Benzylpiperidinyl, Benzoylpiperidinyl, Bispiperidinyl oder Phenylpiperazinyl.

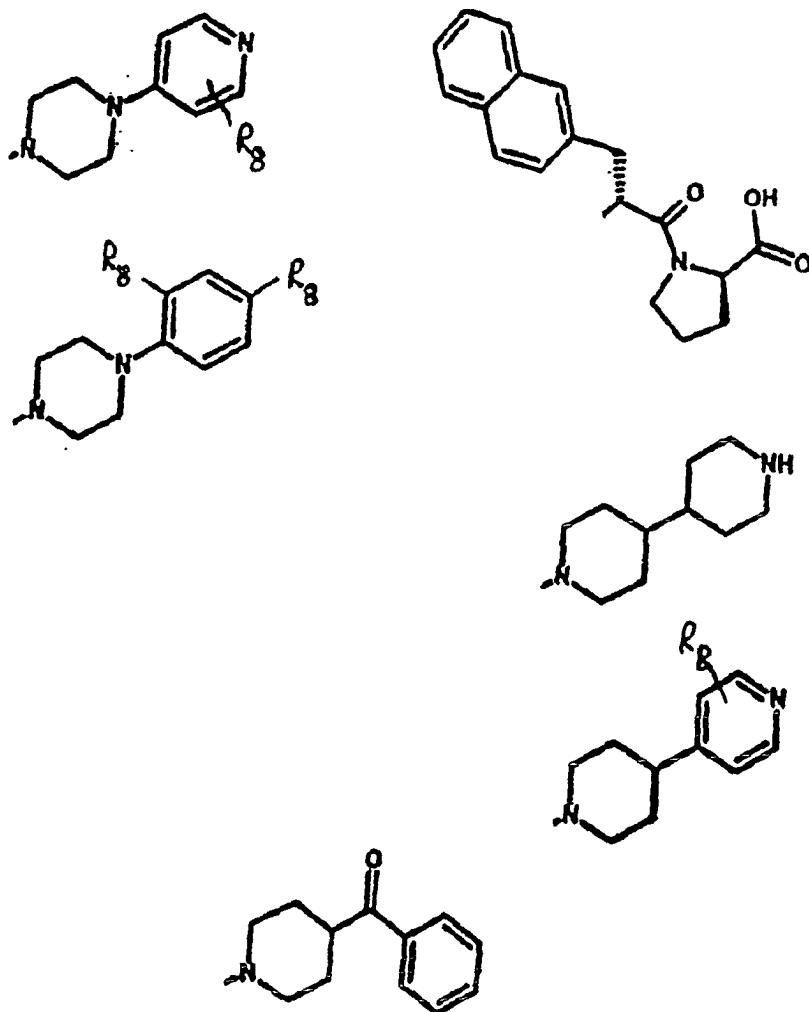
**[0021]** Am bevorzugtesten ist  $\text{Lp(D)}_n$  ausgewählt aus



worin  $R_3$  für  $R_1$ , Aryl oder Cycloalkyl steht,  
 $m$  für 0 oder 1 steht,

$R_4$  für Wasserstoff,  $(CH_2)_wCOOH$ ,  $(CH_2)_wCONH_2$ ,  $(CH_2)_wCON\alpha$ -Aminosäure steht,  
 $w$  für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, und  
 $X$  für CH oder N steht.

**[0022]** Beispielsweise umfassen spezifische Lp(D)<sub>n</sub> Gruppen

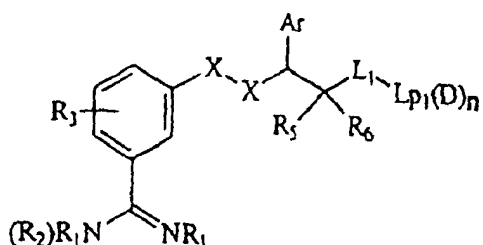


speziell wenn  $R_8$  für H, OMe, F,  $\text{NO}_2$ , OH oder Cl steht.

**[0023]** Die an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom gebundene cyclische Gruppe ist vorzugsweise eine wahlweise mit  $R_3$  substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe.

**[0024]** Die Benzamidinogruppe ist vorzugsweise eine unsubstituierte m-Benzamidinogruppe oder eine substituierte m-Benzamidinogruppe, die metabolisch labile Gruppen trägt, wie Acyloxymethoxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl oder Hydroxy

**[0025]** Demnach haben bevorzugte Verbindungen der Erfindung die folgende Formel



(worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie vorher definiert sind,  $R_1$  und  $R_2$  vorzugsweise für Wasserstoff stehen oder eines für eine metabolisch labile Gruppe steht, wie Alkoxy-carbonyl oder Hydroxy,  $R_3$  vorzugsweise für Wasserstoff, OH oder  $\text{NH}_2$  steht und wenn es nicht für Wasserstoff steht, vorzugsweise in para zur Amidinogruppe steht),  $R_5$  und  $R_6$  für Wasserstoff stehen oder zusammengefasst mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine Carbonylgruppe stehen,

Ar für eine unsubstituierte oder substituierte Arylgruppe, vorzugsweise für Phenyl steht, X-X für -CONH-, - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,  $\text{CH}_2\text{O}$ -, -COO-, - $\text{CH}_2\text{NH}$ -, - $\text{OCH}_2$ - oder - $\text{NHCH}_2$ - steht,

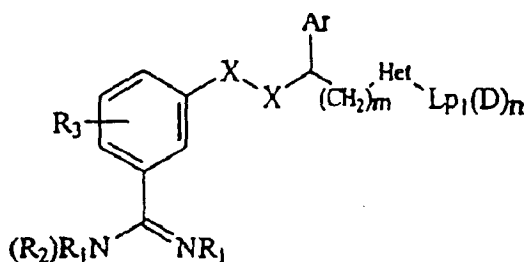
$L_1$  für eine Valenzbindung oder eine organische Verbindungsgruppe steht, die 1 bis 4 Rückgradatome enthält, ausgewählt aus C, N und O, und

$Lp(D)_n$  für eine Cycloalkyl-, Azacycloalkyl-, Diazacycloalkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Adamantyl-, Decalanyl-, Tetrahydrodecalanyl-, Bicycloalkyl-, Mono- oder Diazabicycloalkyl-, Mono- oder Bicycloheteroaromaten- oder eine lineare oder verzweigte Alkyl-, Alkyl-, Alkenyl- oder Alkenylengruppe steht, die alle wahlweise substituiert sind durch eine  $R_3$  Gruppe oder eine Kombination aus zumindest zwei Gruppen, die durch eine Spirobindung oder eine Einfach- oder Doppelbindung oder durch eine C=O, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CONR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>-CO- oder NR<sub>1</sub> Bindung verbunden sind. Beispielsweise umfassen repräsentative  $Lp(D)_n$  Gruppen ein Methylcyclohexyl, Methylcyclohexylmethyl, Bispiperidinyl, Methylphenylmethyl, Phenylethyl, Benzylpiperidinyl, Benzoylpiperidinyl, oder Phenylpiperazinyl und die vorher beschriebenen.

**[0026]** In einer Ausführungsform umfasst  $L_1$  das Rückgrad einer  $\alpha$ -Aminosäure, wobei die  $Lp(D)_n$  Gruppe die Seitenkette der Aminosäure ist. Der Carboxylteil der  $\alpha$ -Aminosäure kann wahlweise über eine Amidbindung an eine Aminosäure oder an ein primäres oder sekundäres, cyclisches oder acyclisches Alkylamin oder -diamin oder über eine Esterbindung an eine primäre oder sekundäre Alkohole gebunden sein.

**[0027]** In einer bevorzugten Ausführungsform steht  $L_1$  für eine Valenzbindung und die  $Lp(D)_n$  Gruppe ist direkt an das Carbonyl- $\alpha$ -atom über ein Stickstoffatom gebunden, das einen Teil der  $Lp(D)_n$  Gruppe bildet. Geeignete  $Lp(D)_n$  Gruppen umfassen in diesem Fall daher Piperidinyl, Pyrrolidinyl und Piperazinyl. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Piperidin- oder Piperazinylgruppe weiter substituiert durch eine Phenyl-, Benzyl-, Piperidin-, Pyridin- oder Benzoylgruppe., die wahlweise am Phenylring durch eine oder mehrere  $R_3$  Gruppen substituiert ist.

**[0028]** In einer weiteren Ausführungsform umfasst die das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom an die  $Lp(D)_n$  Gruppe bindende Gruppe eine heterocyclische Gruppe. Demnach umfassen bevorzugte Verbindungen der Erfindung auch



(worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie vorher definiert sind,  $R_1$  und  $R_2$  vorzugsweise für Wasserstoff stehen oder eines für eine metabolisch labile Gruppe steht, wie Alkoxycarbonyl oder Hydroxy,  $R_3$  vorzugsweise für Wasserstoff, OH oder NH<sub>2</sub> steht und wenn es nicht für Wasserstoff steht, vorzugsweise in para zur Amidgruppe steht), Ar für eine unsubstituierte oder substituierte Arylgruppe, vorzugsweise Phenyl steht, X-X für -CONH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>O-, -COO-, -CH<sub>2</sub>NH-, -OCH<sub>2</sub>- oder -NHCH<sub>2</sub>- steht, m für 0, 1 oder 2 steht,

Het für eine fünf- oder sechsgliedrige heterocyclische Gruppe steht, die durch 1, 2 oder 3 Heteroatome unterbrochen ist, die ausgewählt sind aus O, N und S, die wahlweise durch eine Gruppe  $R_3$  substituiert sind, und  $Lp(D)_n$  für eine Cycloalkyl-, Azacycloalkyl-, Diazacycloalkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Adamantyl-, Decalanyl-, Tetrahydrodecalanyl-, Bicycloalkyl-, Mono- oder Diazabicycloalkyl-, Mono- oder Bicycloheteroaromaten- oder eine lineare oder verzweigte Alkyl-, Alkyl-, Alkenyl- oder Alkenylengruppe steht, die alle wahlweise substituiert sind durch eine  $R_3$  Gruppe oder eine Kombination aus zumindest zwei Gruppen, die durch eine Spirobindung oder eine Einfach- oder Doppelbindung oder durch eine C=O, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CONR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>-CO- oder NR<sub>1</sub> Bindung verbunden sind. Beispielsweise umfassen repräsentative  $Lp_1(D)_n$  Gruppen eine Methylcyclohexyl-, Methylcyclohexylmethyl-, Methylphenylmethyl-, Phenylethyl-, Benzylpiperidinyl-, Benzoylpiperidinyl-, Bispiperidinyl- oder Phenylpiperazinylgruppe.

**[0029]** Wenn Het für einen fünfgliedrigen Ring steht, sind die zwei Ringatome, an denen es verbunden ist, vorzugsweise durch ein Ringatom getrennt. Wenn Het für einen sechsgliedrigen Ring steht, sind die zwei Ringatome, an denen es verbunden ist, vorzugsweise durch ein oder zwei Ringatome getrennt. Repräsentative heterocyclische Gruppen umfassen Thiazol, Oxazol, Oxadiazol, Triazol, Thiadiazol oder Imidazol. Wenn die heterocyclische Gruppe durch  $R_3$  substituiert ist, ist dies vorzugsweise COOH oder COOR<sub>1</sub>, das an den Heterocyclus über eine Valenzbindung oder eine Alkylkette verbunden ist.

**[0030]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch herkömmliche chemische Syntheserouten hergestellt werden, beispielsweise durch Amidbindungsbildung, um die Benzamidinfunktion an das  $\alpha$ -Atom zu binden und um die  $Lp(D)_n$  Funktion an das  $\alpha$ -Atom zu binden. Wenn das  $\alpha$ -Atom ein Kohlenstoff ist, kann die Kombination aus cyclischer Gruppe –  $\alpha$ -Atom sich bequemerweise von einer  $\alpha$ -Aminosäure ableiten, wobei das

Benzamidin von einer m-Amidinobenzoessäure stammt. Eine Amidbildung aus solchen Reagenzien (worin die Amidfunktion erforderlichenfalls während einiger oder aller Syntheseschritte geschützt werden kann) ergibt eine Verbindung der Formel II.



(worin Cy wie oben definiert ist und Bd für eine wahlweise geschützte m-Benzamidingruppe steht).

**[0031]** Die Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe kann durch eine Umsetzung einer Verbindung der Formel II (oder einer analogen Carbonsäure) wahlweise nach einer Umwandlung in eine aktivierte Form, beispielsweise ein Säurechlorid oder einen aktiven Ester, mit einer Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe, die eine Amin-, Hydroxylamin-, Hydrazin- oder Hydroxylgruppe trägt, beispielsweise unter Bildung von Verbindungen mit den Bindungen -CO-NR<sub>1</sub>-, -CO-NR<sub>1</sub>-O-, -CO-NR<sub>1</sub>-NR<sub>1</sub>- und -CO-O- aus dem alpha-Atom (worin es ein Kohlenstoff ist) an die Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe eingeführt werden. Wenn Y und L zusammengenommen eine cyclische Amidgruppe bilden, kann die Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe herkömmlich durch die Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit einer Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe eingeführt werden, die ein sekundäres Amin mit einer aktiven Seitenkette trägt. Die Cyclisierung kann eine durch Base über einen nukleophilen Angriff des alpha-Atoms an einer Abgangsgruppe an der aktiven Seitenkette induzierte sein. Erforderlichenfalls kann die Amidbindung mittels eines geeigneten Reduktionsmittels reduziert werden, wobei der notwendige Schutz in Abhängigkeit davon verwendet wird, ob die anschließende Reduktion des Carbonsäurerests ebenfalls erwünscht ist. Alternativ dazu kann eine Verbindung der Formel II oder eine weitere analoge Carbonsäure in einen Alkohol durch eine Umsetzung mit Isobutylchlorformiat und einer Reduktion mit Natriumborhydrid umgewandelt werden.

**[0032]** Ein solcher Alkohol, beispielsweise der Formel III



kann zur Einführung der Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe durch Reaktionen umgesetzt werden, wie:

Alkylierung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base,

Umsetzung mit Diethylazodicarboxylat / Triphenylphosphin und einer hydroxylierten Arylverbindung,

Umsetzung mit einer aktivierten Carbonsäure (beispielsweise einem Säurechlorid) oder mit einer Carbonsäure und Diethylazodicarboxylat / Triphenylphosphin,

Umsetzung mit einem Isocyanat, und

Behandlung mit Methansulfonylchlorid oder Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Umsetzung mit einem Amin oder mit einem Thiol, wahlweise gefolgt von einer Oxidation, beispielsweise mit Kaliummetaperiodat oder Wasserstoffperoxid.

**[0033]** Auf diese Weise können Verbindungen mit Bindungen wie -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-, -CH<sub>2</sub>-O-CO-NR<sub>1</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>1</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-SO- und -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>- zwischen dem α-Kohlenstoff und der Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe hergestellt werden.

**[0034]** Alternativ dazu kann der Alkohol unter Bildung eines entsprechenden Aldehyds (beispielsweise durch Oxidation mit Mangandioxid oder DMSO/Oxalylchlorid oder DMSO/SO<sub>3</sub> oder Dess-Martin Reagenz) oxidiert werden, das dann zur Einführung der Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe durch Reaktionen umgesetzt werden kann, wie:

Umsetzung mit Wittig Reagenzien oder Horner-Emmons Reagenzien, wahlweise gefolgt von der Reduktion der entstehenden Kohlenstoff : Kohlenstoff Doppelbindung mittels H<sub>2</sub>/Pd-Kohle,

Umsetzung mit einem organometallischen Reagenz, beispielsweise einem Grignardreagenz, wahlweise gefolgt durch die Umsetzung der entstehenden Hydroxylgruppe, wie Oxidation (beispielsweise mit MnO<sub>2</sub>, DMSO/Oxalylchlorid oder Dess-Martin Reagenz), Alkylierung (beispielsweise mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base in einem Lösemittel, wie DMF), Arylierung (beispielsweise mit Diethylazodicarboxylat / Triphenylphosphin und einer Hydroxyarylverbindung), Esterbildung (beispielsweise mit einem Säurechlorid oder mit einer Carbonsäure und Diethylazodicarboxylat / Triphenylphosphin) oder Carbamatbildung (beispielsweise mit einem Isocyanat),

Umsetzung mit einem Amin, gefolgt von einer Reduktion, beispielsweise mit Natriumcyanoborhydrid,

Umsetzung mit einem Hydrazin, oder

Umsetzung mit einem Carbazid.

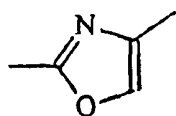
**[0035]** Auf diese Weise können Verbindungen mit Bindungen, wie -CH=CR<sub>1</sub>-, -CN<sub>2</sub>-CHR<sub>1</sub>-, -CHOH-, -CHR<sub>1</sub>-O-, -CHR<sub>1</sub>-O-CO-, -CHR<sub>1</sub>-O-CO-NR<sub>1</sub>-, -CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>1</sub>-, -CH=N-NR<sub>1</sub>- und -CH=N-NR<sub>1</sub>-CO-NR<sub>1</sub>- zwischen dem α-Kohlenstoff und der Lp(D)<sub>n</sub> Gruppe hergestellt werden.

**[0036]** Die Umwandlung des Alkohols zum oben angegebenen Amin kann zur Herstellung eines Aminreagenzes für die Einführung der  $Lp(D)_n$  Gruppe verwendet werden, beispielsweise einer Verbindung  $Bd-CONH-CH(Cy)-CH_2-NR_1H$ .

**[0037]** Ein solches Aminreagenz kann zur Einführung der  $Lp(D)_n$  Gruppe umgesetzt werden, beispielsweise durch Acylierung mit einem Säurehalogenid oder einem aktivierten Ester, durch Umsetzung mit Isocyanat, durch Umsetzung mit einem Isothiocyanat oder durch Umsetzung mit einem Sulfonylchlorid. Auf diese Weise können Verbindungen mit Bindungen, wie  $-CH_2NR_1-CO-$ ,  $-CH_2-NR_1-CO-NR_1-$ ,  $-CH_2NR_1-CS-NR_1-$  und  $-CH_2NR_1-SO_2-$  zwischen dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom und den  $Lp(D)_n$  Gruppen hergestellt werden.

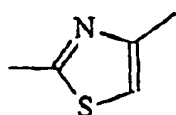
**[0038]** Die Umwandlung der Säure zum oben angegebenen Amid kann zur Herstellung eines Amidreagenzes zur Einführung der  $Lp(D)_n$  Gruppe verwendet werden, beispielsweise einer Verbindung  $Bd-CONH-CH(Cy)-CON(R_1)_2$ .

**[0039]** Solche Amide können zur Einführung der  $Lp(D)_n$  Gruppen umgesetzt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Halogenketon (beispielsweise Phenacylbromid). Dies liefert eine Bindung

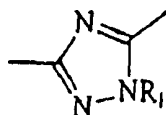


vom  $\alpha$ -Kohlenstoff zur  $Lp(D)_n$  Gruppe.

**[0040]** Analog dazu kann das Amid in ein Thioamid durch die Umsetzung mit einem Lawessons Reagenz hergestellt werden und dann mit einem Halogenketon unter Bildung der folgenden Bindung umgesetzt werden

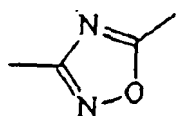


**[0041]** Das Amidreagenz kann ähnlich in ein Nitrilreagenz durch Dehydrierung umgewandelt werden, beispielsweise mit Trifluoressigsäureanhydrid. Das Nitrilreagenz kann mit Hydrazin und dann mit Acylhalogenid umgesetzt werden und dann unter Bildung der folgenden Bindung



cyclisiert werden (beispielsweise mit Trifluoressigsäureanhydrid).

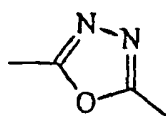
**[0042]** Alternativ dazu kann es mit Hydroxylamin behandelt werden und dann mit Acylhalogenid umgesetzt werden und unter Bildung der folgenden Bindung



cyclisiert werden (beispielsweise mit Trifluoressigsäureanhydrid).

**[0043]** Das oben diskutierte durch die Umsetzung eines Carbonsäurereagenzes mit Hydrazin hergestellte Hydrazid kann ähnlich auch als Reagenz für die Einführung der  $Lp(D)_n$  Gruppe verwendet werden, wie beispielsweise als Verbindung der Formel  $Bd-CONH-CH(Cy)-NR_1-N(R_1)_2$ .

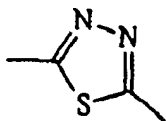
**[0044]** Das Hydrazidreagenz kann mit einem Acylhalogenid umgesetzt und cyclisiert werden, beispielsweise mit Trifluoressigsäureanhydrid, um die folgende Bindung



zu erhalten oder mit einem Acylhalogenid oder einem Isocyanat unter Bildung von Bindungen umgesetzt wer-

den, wie jeweils  $-CO-NR_1-NR_1-CO-$  und  $-CO-NR_1-NR_1-CO-NR_1-$ .

**[0045]** Alternativ dazu kann das Hydrazid durch die Umsetzung mit einem Lawessons Reagenz umgewandelt und dann mit einem Acylhalogenid umgesetzt und cyclisiert werden (beispielsweise mit Trifluoressigsäureanhydrid), um die folgende Bindung zu bilden



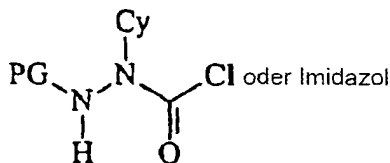
**[0046]** Eine alternative Route zu diesen Verbindungen ist es, jede der obigen chemischen Reaktionen auszuführen, um die  $Lp(D)_n$  Gruppe in ein geschütztes Zwischenprodukt einzubauen, wie einer Verbindung der Formel (IV)



PG = Schutzgruppe

**[0047]** Die Schutzgruppe kann dann vor der Kupplung der m-Amidinobenzoesäure (wahlweise geschützt) entfernt werden.

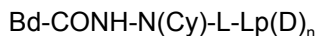
**[0048]** Ein Ausgangsreagenz für die  $Lp(D)_n$  Gruppeneinführung, worin das  $\alpha$ -Atom für Stickstoff steht, kann beispielsweise hergestellt werden durch die Umsetzung eines geschützten  $\beta$ -Hydrazins (ein solcher Schutz muss so ausgewählt werden, dass er mit den anschließend verwendeten Reagenzien kompatibel ist) mit Phosgen, Diphosgen, Triphosgen oder N,N'-Carbonyldiimidazol unter Bildung einer reaktiven Verbindung des Typs



PG = Schutzgruppe

**[0049]** Dieses Zwischenprodukt kann, wie dies oben beschrieben wurde, für die Carbonsäureausgangsmaterialien verwendet werden, worin das  $\alpha$ -Atom Kohlenstoff ist.

**[0050]** Die Entfernung der Schutzgruppe durch Standardverfahren und die Kupplung mit einem aktivierten m-Carboxylbenzamidin ergibt Verbindungen des Typs



(worin Bd, X, Y, Cy, L und  $Lp(D)_n$  wie oben definiert sind).

**[0051]** Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen durch ein Verfahren hergestellt werden, das die Kupplung einer  $Lp(D)_n$  Gruppe an eine Verbindung der Formel (V) umfasst



(worin Bd, X, Y und Cy wie oben definiert sind und Z für eine reaktive, funktionelle Gruppe steht).

**[0052]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch jeden bequemen Weg verabreicht werden, beispielsweise in den Gastrointestinaltrakt (beispielsweise rektal oder oral), in die Nase, die Lungen, die Muskulatur oder die Gefäße oder transdermal. Die Verbindungen können in jeder bequemen Verabreichungsform verabreicht werden, beispielsweise Tabletten, Pulver, Kapseln, Lösungen, Dispersionen, Suspensionen, Sirupen, Sprays, Zäpfchen, Gele, Emulsionen, Pflaster usw. Solche Zusammensetzungen können Komponenten enthalten, die in pharmazeutischen Präparationen herkömmlich sind, beispielsweise Verdünnungsmittel, Träger, pH Modifikationsmittel, Süßstoffe, Füllstoffe und weitere Wirkstoffe. Vorzugsweise sind die Zusammensetzungen

zungen steril, wenn sie in einer Lösungs- oder Suspensionsform vorliegen, die zur Injektion oder Infusion geeignet ist. Solche Zusammensetzungen bilden einen weiteren Aspekt der Erfindung. Von diesem Aspekt aus betrachtet liefert die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen erfindungsgemäßen Serinproteaseinhibitor zusammen mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff enthält.

**[0053]** Von einem weiteren Aspekt aus betrachtet liefert die Erfindung die Verwendung eines Serinproteaseinhibitors gemäß der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einem Behandlungsverfahren des menschlichen oder tierischen Körpers (beispielsweise eines Säuger-, Vogel- oder Reptilkörpers), um einen Zustand zu bekämpfen (das heißt zu behandeln oder zu verhindern), der auf den Inhibitor anspricht.

**[0054]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (beispielsweise eines Säuger-, Vogel- oder Reptilkörpers) brauchbar, um einen Zustand zu bekämpfen (das heißt zu behandeln oder zu verhindern), der auf einen Serinproteaseinhibitor anspricht (beispielsweise einen Zustand, wie eine thrombotische Störung, die auf einen Faktor Xa Inhibitor anspricht), wobei das Verfahren die Verabreichung einer wirksamen Menge eines Serinproteaseinhibitors gemäß der Erfindung an diesen Körper umfasst.

**[0055]** Die Dosis der Inhibitorverbindung der Erfindung hängt von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustands, dem Verabreichungsweg und der Größe und Spezies des Patienten ab. Jedoch werden im allgemeinen Mengen von 0,01 bis 100 µmol/kg Körpergewicht verabreicht.

**[0056]** Die Erfindung wird nun weiter mit Bezugnahme auf die folgenden, nicht-beschränkenden Beispiele beschrieben.

#### Experimentalteil

**[0057]** Die verwendeten Abkürzungen folgen der IUPAC-IUB Nomenklatur. Zusätzliche Abkürzungen sind HPLC für Hochleistungsflüssigchromatographie, DMF für Dimethylformamid, DCM für Dichlormethan, HAOt für 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, HATU für [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat], Fmoc für 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, HOBT für 1-Hydroxybenzotriazol, TBTU für 2-(1H-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat, DIPEA für Diisopropylethylamin, Boc für tertiäres Butyloxycarbonyl, DIPCI für Diisopropylcarbodiimid, DBU für 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, TEA für Triethylamin, Rink-Linker für p-[(R,S)-α-[1-(9H-Fluoren-9-yl)methoxyformamid]-2,4-dimethoxybenzyl]phenylelessigsäure, TFA für Trifluoressigsäure, MALDI-TOF für Matrixunterstützte Laserdesorption/ionisationsflugzeitmassenspektrometrie und Rt für Retentionszeit. Falls nichts anderes angegeben ist, werden die Aminosäurederivate, Harze und Kupplungsreagenzien von Novabiochem (Nottingham, UK) erhalten und andere Lösemittel und Reagenzien von Rathburn (Walkerburn, UK) oder Aldrich (Gillingham, UK) und werden ohne weitere Reinigung verwendet.

**[0058]** Reinigung: Die Reinigung erfolgt durch Gradientenumkehrphasen-HPLC auf einer Waters Deltaprep 4000 bei einer Flussrate von 50 ml/min mittels einer Deltapak C18 Radialdrucksäule (40 mm × 210 mm, 10-15 µm Partikelgröße). Der Eluent A besteht aus wässriger TFA (0,1 %) und der Eluent B aus 90 % MeCN in wässriger TFA (0,1 %) in einer Gradientenelution (Gradient 1, 0 Minuten 20 % B, dann 20 % bis 100 % für 36 Minuten, Gradient 2, 0 Minuten 5 % B für 1 Minute, dann 5 % B bis 20 % B für 4 Minuten, dann 20 bis 60 % für 32 Minuten oder Gradient 3, 0 Minuten 20 % B, dann 20 % bis 100 % für 15 Minuten). Die Fraktionen werden durch analytische HPLC und MALDI-TOF analysiert, bevor die mit > 95 % Reinheit zur Lyophilisierung vereinigt werden.

**[0059]** Analyse: Die analytische HPLC wird auf einem Shimadzu LC6 Gradientensystem bei Flussraten von 0,4 ml/min ausgeführt, das mit einem automatischen Probengeber und einem Detektor mit variabler Wellenlänge ausgestattet ist. Die Eluenten A und B sind dieselben wie bei der präparativen HPLC. Die verwendeten Säulen sind Techogel<sup>®</sup>15 C18 (2 × 150 mm) (HPLC Technology), Magellan C8 Säule (2,1 × 150 mm, 5 mm Partikelgröße) (Phenomenex) und Kromasil C4<sup>®</sup> (2,0 × 150 mm, 5 mm) (HPLC Technology). Gereinigte Produkte werden ferner durch MALDI-TOF und NMR analysiert.

**[0060]** Alle Fmoc-geschützten Aminosäuren werden gekauft, falls sie erhältlich sind oder werden durch in der Literatur bekannte Verfahren (1) mit Ausnahme der folgenden neuen Aminosäuren hergestellt:  
Herstellung von (D,L)-Fluorenylmethyloxycarbonyl-4-phenylphenylglycin

**[0061]** Eine Lösung aus 4-Biphenylcarboxaldehyd (4,6 g, 25 mmol), Natriumcyanid (3,68 g, 75 mmol) und Ammoniumcarbonat (9,60 g, 100 mmol) in 50 % wässrigem Ethanol (175 ml) wird für 20 Stunden auf 50°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, unter verringertem Druck konzentriert und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,0 angesäuert (Abzug). Das Zwischenprodukt 4-(4-Phenylphenyl)-2,5-imidazolindion wird durch Filtration gewonnen, mit verdünnter (0,5 %) HCl gewaschen und vor der Verwendung im nächsten Schritt als Rohmaterial getrocknet. (Die Filtrate werden zurückbehalten und mit Natriumhypochloritlösung vor der Entsorgung behandelt). Das Zwischenprodukt 4-(4-Phenylphenyl)-2,5-imidazolindion wird in 16 % wässrigem Natriumhydroxid (100 ml, 16 % G/V für 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann filtriert, abgekühlt, mit Wasser (100 ml) verdünnt und dann mit Ethylacetat ausgeschüttelt und abgetrennt. Die wässrige Lösung wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 5,1 eingestellt und der durch Filtration erhaltene Feststoff wird unter Bildung von 4-Phenylphenylglycin (2,36 g, 42 %) mit etwas Wasser gewaschen. Die <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO) stimmt mit dem gewünschten Produkt überein. Zu einer stark gerührten Lösung aus 4-Phenylphenylglycin (500 mg, 2,2 mmol) in DCM (20 ml) wird DIPEA (614 µl, 4,4 mmol) und dann vorsichtig Chlortrimethylsilan (558 µl, 4,4 mmol) gegeben und wird das Gemisch für 1,5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gekühlt und Fluorenylmethoxycarbonylchlorid (742 mg, 2,2 mmol) wird in einer Portion zugegeben. Nach dem Rühren bei 0°C für 20 Minuten wird das Eisbad entfernt und das Rühren wird für 1,5 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand wird mit einem Gemisch aus Diethylether (20 ml) und gesättigter Natriumcarbonatlösung (30 ml) gerührt. Ein gelber Feststoff, der sich in keiner Phase löst, wird in Wasser (20 ml) aufgenommen und mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 angesäuert. Das Gemisch wird dann mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird mit Wasser (2 × 20 ml) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Eine Umkristallisation aus Ethanol / Wasser ergibt (D,L)-N-Fluorenylmethoxycarbonyl-4-phenylphenylglycin (640 mg, 65 %).

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO) 8,25 (1H, d, Aromaten), 7,89 (2H, d, Aromaten), 7,76 (2H, d, Aromaten), 7,67 (3H, d, Aromaten), 7,57-7,25 (6H, m, Aromaten), 5,23 (1H, d, -NH), ~4,27 (3H, m, H<sub>α</sub> + CH<sub>2</sub>).

#### Herstellung von 3-Amidinobenzoessäure TFA Salz

**[0062]** 3-Cyanobenzoessäure (10 g, 68 mmol) wird in einem Isoliergefäß in Ethanol (300 ml) am Rückfluss gekocht, das mit einem Rückflusskühler und einem Soxhlet-Extraktionsgerät ausgestattet ist, wobei die Extraktionshülse mit A4 Molekularsieben gefüllt ist. Der Rückfluss wird für 10 Stunden fortgesetzt. Die Heizquelle wird dann entfernt und die Lösung kann sich abkühlen. Die Lösung wird dann in einem Eisbad gekühlt und mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Der verschlossene Kolben wird dann über Nacht stehengelassen und dann zur Trockne eingedampft. Das trockene Produkt wird zu einer gesättigten Ammoniak / Ethanollösung (400 ml) gegeben und der Kolben wird verschlossen und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wird dann zur Trockne eingedampft und dann mit 2 M Natriumhydroxidlösung (3 Äqu., 102 ml) behandelt, wobei die entstehende Lösung für 2 Stunden gerührt und dann mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert wird. Die wässrige Phase wird dann mit 10 % wässriger Chlorwasserstoffsäure (200 ml) in einer Portion angesäuert und dann mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die konzentrierte Ammoniaklösung wird bis pH 14 zugegeben und die Lösung wird über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, in 10 % TFA Wasser gelöst und zu einem weißen Pulver lyophilisiert (12 g).

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,40 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, t).

#### Synthese der Inhibitoren

**[0063]** Verfahren 1: Erfolgt unter Verwendung einer Festphasenstrategie auf einem Symphony Multiple Peptide Synthesizer von Protein Technologies, durch die Anbindung von Bisaminosäuren an Peg-2-chlortritylchloridharz: Das 2-Chlortritylchloridharz wird typischerweise mit mehr als einem zweifachen Überschuss des Diamins in trockenem DCM behandelt. Das Harz wird weiter durch die Anbindung der Säuren modifiziert. Die Aktivierung der Fmoc geschützten Aminosäure (2-5 Äquivalente) erfolgt durch TBTU / DIPEA, wobei alle Kuppelungen (Minimum 120 Minuten) in DMF ausgeführt werden. Die Schutzgruppenabspaltung der Fmoc Gruppe wird mit 20 % (V/V) Piperidin in DMF erreicht. Andere Säuresubstituenten werden als HOBt oder HOAt Ester entweder durch Aktivierung mit HBTU / HATU oder DIPCI mit oder ohne Boc Schutz der Aminogruppen angefügt. Die Abspaltung der Produkte vom Harz erfolgt durch die Behandlung (30 Minuten, Umgebungstemperatur) mit 10 % (V/V) Triethylsilan in TFA, Filtration, Eindampfung und Behandlung mit Diethylether.

#### Synthese mittels des Symphony Multiple Peptide Synthesizers

**[0064]** Der Symphony Multiple Peptide Synthesizer wird mit DMF, DCM, TBTU in DMF (450 mM), DIPEA in DMF (900 mM) und 20 % (V/V) Piperidin in DMF befüllt. Die Harze werden in Kunststoffreaktionsgefäßen ge-

halten, die die Einbringung der Reagenzien und Lösemittel und Stickstoff zum Umwälzen oder zur Lufttrocknung erlauben.

**[0065]** Ein typischer Synthesesyklus am Symphony ist folgender:

Das Reaktionsgefäß, das das Harz (0,1 mmol) enthält, wird mit der Fmoc geschützten Aminosäure (0,5 mmol) behandelt und dann wird diese in DMF (2,5 ml) gelöst, mit TBTU (0,56 mmol, 1,25 ml) und DIPEA (1,1 mmol, 1,25 ml) behandelt und mit Stickstoff für 2 Stunden umgewälzt (Umwälzungszeiten können variieren). Nach dem Kuppeln wird das Harz mit DMF (6 × 5 ml) gewaschen und dann mit 20 (V/V) Piperidin in DMF (2 × 5 ml für jeweils 1 Minute, dann 1 × 5 ml für 8 Minuten) einer Schutzgruppenabspaltung unterzogen. Das Harz wird dann mit DMF (6 × 5 ml) gewaschen.

#### Beispiel 1

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

**[0066]** Bis-1,4-aminomethylcyclohexan (2 ml) wird zu 2-Chlortritylchloridharz (1,2 mmol/g, 0,73 g) gegeben, das in trockenem DCM (4 ml) vorgequollen wurde. Nach 2 Stunden wird das Harz mit DCM (6 × 5 ml), DMF (6 × 5 ml) und DCM (6 × 5 ml) gewaschen. Das Harz wird dann luftgetrocknet, um Aliquots entnehmen zu können.

**[0067]** Das Bis-1,4-aminomethylcyclohexan-2-chlortritylchloridharz (0,1 mmol) wird mit Fmoc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 187 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird mit Stickstoff für 2 Stunden gerührt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben beschrieben.

**[0068]** HOBt (0,5 mmol, 68 mg), das in DMF (4 ml) bei 0°C gelöst ist, wird mit DIPCl (0,5 mmol, 80 µl) für 10 Minuten behandelt. 3-Amidinobenzoesäure als TFA Salz (0,5 mmol, 139 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird in den Reaktionskessel im Symphonygerät gegeben und 10 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Das Harz wird mit DMF (6 × 5 ml) und DCM (6 × 5 ml) gewaschen und luftgetrocknet. Das Produkt wird vom Harz mit 10 % Triethylsilan in TFA (10 ml) für 30 Minuten abgespalten, dann wird das Harz abfiltriert und die TFA Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit Diethylether unter Bildung des Rohprodukts behandelt. Das Rohprodukt wird in Wasser (10 ml) gelöst, filtriert und durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl-cis- und -trans-Isomeren: 8,09 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,43 (5H, m), 5,47 (1H, s), 3,05 (2H, m), 2,78 (2H, m), 1,48 (7H, m), 0,86 (3H, m), MS TOF 422 (M+1)<sup>+</sup>. HPLC (Jupiter5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,45 Minuten (Hauptfraktion) und 13,62 Minuten (Nebenfraktion).

**[0069]** Die Verbindungen werden durch das obige Verfahren hergestellt:

#### Beispiel 2

##### 3-Amidinobenzoyl-DL-3-chlorphenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,19 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,53 (4H, m), 5,63 (1H, s), 3,18 (2H, m), 2,90 (2H, m), 1,66 (7H, m), 1,00 (3H, m), MS TOF 457 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA), Rt 16,53 min.

#### Beispiel 3

##### 3-Amidinobenzoyl-DL-4-methoxyphenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,19 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (2H, d), 7,10 (2H, d), 5,53 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,13 (2H, m), 2,90 (2H, m), 1,66 (7H, m), 0,95 (3H, m), MS TOF 452 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,87 min (Hauptfraktion) und 14,10 min (Nebenfraktion),

## Beispiel 4

## 3-Amidinobenzoyl-DL-4-hydroxyphenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 7,40 (1H, d), 7,25 (2H, dd), 7,08 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,88 (2H, m), 6,82 (1H, d), 5,28 (1H, d), 5,10 (1H, d), 3,03 (2H, m), 2,83 (2H, m), 1,50 (7H, m), 0,85 (3H, m), MS TOF 438 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,69 min (Hauptfraktion) und 14,10 min (Nebenfraktion).

## Beispiel 5

## 3-Amidinobenzoyl-DL-1-naphthylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,40 (1H, s), 8,25 (4H, 4), 8,132 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,81 (4H, m), 6,53 (1H, s), 3,70-3,10 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,0-1,3 (7H, m), 1,07 (3H, m), MS TOF 472 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 17,62 min (Hauptfraktion) und 18,03 min (Nebenfraktion).

## Beispiel 6

## 3-Amidinobenzoyl-DL-4-phenylphenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,11 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5H, m), 5,58 (7,71 (5H, m), 7,51 (1H, s), 3,3-2,90 (2H, m), 2,90-2,65 (2H, m), 1,8-1,2 (7H, m), 0,85 (3H, m), MS TOF 498 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA), Rt 19,37 min (Hauptfraktion), 21,69 min (Nebenfraktion).

## Beispiel 7

## 3-Amidinobenzoyl-DL-4-trifluormethylphenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,12 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,8-7,6 (5H, m), 5,61 (1H, s), 3,30-2,70 (4H, m), 1,50 (7H, m), 0,85 (3H, m), MS TOF 490 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 19,37 min.

## Beispiel 8

## 3-Amidinobenzoyl-R,S-3-phenyl-β-alanin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,08 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,44 (5H, m), 5,43 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,50 (2H, m), 2,88 (4H, m), 1,6-1,0 (7H, m), 0,77 (2H, m), MS TOF 436 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,22 min (Hauptfraktion), 13,61 (Nebenfraktion)

## Beispiel 9

## 3-Amidinobenzoyl-DL-3-indolylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,1-7,85 (3H, m), 7,65 (1H, m), 7,47 (4H, m), 7,33 ((1H, m), 4,85 (m, teilweise verdeckt durch Lösemittel), 4,3 – 3,80 (4H, m), 3,05 (2H, m), 2,78 (3H, m), 1,8-1,0 (7H, m), 1,0-0,65 (3H, m), MS TOF 451 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,12 min.

## Beispiel 10

## 3-Amidinobenzoyl-DL-piperonylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,13 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,96 (5H, m), 5,98 (2H, s), 5,44 (1H, s), 3,4 – 2,7 (4H, m), 1,9-1,25 (7H, m), 1,1-0,8 (3H, m), MS TOF 466 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Kromasil C4, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,62 min.

## Beispiel 11

## 3-Amidinobenzoyl-DL-3-methylphenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O), Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,09 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,25 (4H, m), 5,50 (1H, s), 3,4-2,7 (4H, m), 2,31 (3H, s), 1,9 – 1,1 (7H, m), 1,1-0,7 (3H, m), MS TOF 436 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Kromasil C4, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,41 min.

## Beispiel 12

## 3-Amidinobenzoyl-DL-2-naphthylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

**[0070]** <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 7,98 (2H, m), 7,83 (4H, m), 7,56 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,45 (4H, m), 5,58 (1H, s), 3,25-2,55 (4H, m), 1,7-0,9 (7H, m), 0,9-0,5 (3H, m), MS TOF 472 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Kromasil C4, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 17,44 min (Hauptfraktion) 17,69 (Nebenfraktion).

## Beispiel 13

## 3-Amidinobenzoyl-1-aminocyclopentan-N-4-aminomethylcyclohexylmethyl-1-carboxamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 7,92 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,6-3,1 (2H, m), 2,91 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,68 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,2-1,8 (4H, m), 1,8-1,2 (13H, m), 1,0-0,65 (3H, m), MS TOF 400 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Kromasil C4, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,87 min.

## Beispiel 14

## 3-Amidinobenzoyl-DL-cyclohexylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 8,10 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,25 (1H, d), 3,05 (2H, m), 2,78 (2H, m), 1,48-0,86 (19H, m) MS TOF 428 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,76 min (Hauptfraktion) und 15,09 min (Nebenfraktion).

## Beispiel 15

## 3-Amidinobenzoyl-L-phenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

MS TOF 422 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,06 min.

## Beispiel 16

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-aminomethylcyclohexylmethylamid

MS TOF 422 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 8,81 min.

## Beispiel 17

## 3-Amidinobenzoyl-L-phenylglycin-3-aminomethylcyclohexylmethylamid

MS TOF 422 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 8,79 min.

## Beispiel 18

## 3-Amidinobenzoyl-DL-2-thienylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

MS TOF 429 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,73 min.

Beispiel 19

3-Amidinobenzoyl-DL-4-chlor-phenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

MS TOF 457 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 15,89 min.

Beispiel 20

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-aminomethylbenzylamid

MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Techogel 15 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,34 min.

Beispiel 21

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-aminomethylbenzylamid

MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Techogel 15 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,65 min.

Beispiel 22

3-Amidinobenzoyl-L-phenylglycin-3-aminomethylbenzylamid

MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Techogel 15 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,26 min,

Beispiel 23

3-Amidinobenzoyl-L-phenylglycin-4-aminomethylbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,10 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,4-7,1 (9H, m), 5,57 (1H, s), 4,37 (2H, ABq), 4,06 (2H, s), MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Techogel 15 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,34 min.

Beispiel 24

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4-aminocyclohexylmethyl)cyclohexylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,3-7,95 (3H, m), 7,85 – 7,6 (2H, m), 7,47 (4H, m), 5,55 (1H, s), 3,59 (1H, m), 3,06 (1H, 1,5-0,85 (1m), 2,1-1,5 (9H, m), 1H, m), MS TOF 490 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Kromasil C4, Gradient 2, Wasser/ Acetonitril / TFA) Rt 18,30 min.

Beispiel 25

3-Amidinobenzoyl-L-phenylglycin-4-(4-aminocyclohexylmethyl)cyclohexylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,3-7,95 (3H, m), 7,85 – 4H, m), 5,55 ( 7,6 (2H, m), 7,47 (1H, s), 3,59 (1H, m), 3,06 (1H, 1,5-0,85 (1m), 2,1-1,5 (9H, m), 1H, m), MS TOF 490 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Kromasil C4, Gradient 2, Wasser/ Acetonitril / TFA) Rt 18,39 min.

Beispiel 26

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyl-D-2-naphthylalanin-5-aminopentamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>4</sub>-Methanol) d 8,21 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,80-7,65 (6H, m), 7,45-7,15 (7H, m), 5,66 (1H, s), 4,56 (1H, m), 3,16 (2H, m), 3,02 (2H, m), 2,68 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,32 (2H, m), 1,12 (2H, m), MS TOF 579 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,56 min.

## Beispiel 27

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycyl-D-lysin-5-aminopentamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,10 (1H, s), 8,05 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,68 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 5H, m), 5,53 (7,45 (1H, s), 4,22 (1H, t), 3,05 (2H, m), 2,90 (4H, dd), 1,8-1,0 (12H, m), MS TOF 510 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,56 min.

## Beispiel 28

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-5-aminopentamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,85 (1H, s), 7,80 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,55 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 5H, m), 5,30 (7,20 (1H, s), 3,05 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,25 (4H, m), 0,90 (2H, m), MS TOF 382 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,26 min.

## Beispiel 29

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-R,S-3-aminopyrrolidinamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 8,18 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,50 (5H, m), 5,55 (1H, s), 4,50 (1H, 4H, m), 2,33 (m), 3-4 (1H, m), 2,00 (1H, m), MS TOF 366 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,38 + 10,79 min.

## Beispiel 30

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin 4-aminomethylpiperidinamid

MS TOF 394 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,40 min (Hauptfraktion) und 11,97 min (Nebenfraktion).

**[0071]** Verfahren 2: Erfolgt durch Festphasenstrategie auf einem Symphony Multiple Peptide Synthesizer von Protein Technologies unter Verwendung von Fmoc Aminosäuren, die an Peg-2-Chlortritylchloridharz gekuppelt sind: Typischerweise wird das 2-Chlortritylchloridharz mit einem zweifachen Überschuss der Fmoc Aminosäure in einem 1:1 Gemisch aus DMF und trockenem DCM und DIPEA (2 Äquivalente) behandelt. Das Harz wird mit DMF / DCM gewaschen und mit 20 % Piperidin in DMF einer Schutzgruppenabspaltung unterzogen, bevor es weiter modifiziert wird. Das Harz wird weiter durch die Anbringung von Säuren modifiziert. Die Aktivierung der Fmoc geschützten Aminosäuren (2 bis 5 Äqu.) erfolgt durch Aktivierung mit TBTU / DIPEA, wobei alle Kupplungen (Minimum 120 Minuten) in DMF ausgeführt werden. Eine Schutzgruppenabspaltung der Fmoc Gruppe wird mit 20 % (V/V) Piperidin in DMF erreicht. Andere Säuresubstituenten werden als HOBt oder HOAt Ester entweder durch Aktivierung mit HBTU / HATU oder DIPCI mit oder ohne Boc-Schutz der Aminogruppen zugegeben. Die Abspaltung der Produkte vom Harz erfolgt durch eine Behandlung (30 Minuten, Umgebungstemperatur) mit 10 % (V/V) Triethylsilan in TFA, einer Filtration, Eindampfung und Behandlung mit Ether.

## Beispiel 31

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycyl-D-2-naphthylalaninylglycin

**[0072]** Fmoc Glycin (0,2 mmol, 59 mg) in DMF (2 ml) wird zu 2-Chlortritylchloridharz (1,0 mmol/g, 0,1 g) gegeben, das in trockenem DCM (2 ml) vorgequollen ist, und dann zu DIPEA (0,2 mmol) gegeben. Nach 2 Stunden wird das Harz mit DCM (6  $\times$  5 ml), DMF (6  $\times$  5 ml) und DCM (6  $\times$  5 ml) gewaschen. Das Harz wird dann luftgetrocknet, um Aliquots für eine weitere Modifikation entnehmen zu können.

**[0073]** Auf dem Symphony-Gerät wird das Fmoc-Glycyl-2-chlortritylharz (0,1 mmol) mit 20 % (V/V) Piperidin in DMF von den Schutzgruppen befreit und mit DMF (6  $\times$  5 ml) gewaschen und dann mit Fmoc-D-2-Naphthylalanin (0,5 mmol, 220 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird für 2 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben. Das Harz wird dann mit Fmoc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 187 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird für 2 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Die Schutzgrup-

penabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben.

**[0074]** HOBt (0,5 mmol, 68 mg, das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird bei 0°C mit DIPCI (0,5 mmol, 80 µl) für 10 Minuten gerührt. 3-Amidinobenzoesäure-TFA-Salz (0,5 mmol, 139 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann in das Reaktionsgefäß auf dem Symphony-Gerät gegeben und für 10 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Das Harz wird dann mit DMF (6 × 5 ml) und DCM (6 × 5 ml) gewaschen und luftgetrocknet. Das Produkt wird mit 10 % (V/V) Triethylsilan in TFA (10 ml) für 30 Minuten vom Harz abgespalten, das Harz wird abfiltriert, die TFA Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit Diethylether unter Bildung des Rohprodukts behandelt. Das Rohprodukt wird dann in Wasser (10 ml) gelöst, filtriert und durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) d 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,74 (5H, m), 7,65 (1H, t), 7,42 – 7,25 (7H, m), 5,73 (1H, s), 4,72 (1H, m), 3,75 (2H, d), Signale bei 3,3-3,0 werden vom Lösemittel verdeckt, MS TOF 552 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter S C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,88 min.

**[0075]** Die Verbindungen werden durch das obige Verfahren hergestellt:

#### Beispiel 32

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-2-naphthylalaninyl-N-methylglycin

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) Rotamerengemisch, Hauptprodukt angegeben Rotamerengemisch, Hauptprodukt angegeben, d 7,95 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,71 (4H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,36 (3H, m), 7,22 (5H, m), 5,57 (1H, s), 5,19 (1H, dd), 3,95 (2H, ABq), 2,98 (3H, s), MS TOF 566 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,86 min.

#### Beispiel 33

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-2-naphthylalaninyl-D-prolin

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) d 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,82 (5H, m), 7,62 (1H, m), 7,22-7,5 (7H, m), 5,63 (1H, s), 5,05 (1H, m), 4,35 (1H, m), 3,60 (2H, m), Signale bei 3,3 werden durch Lösemittel verdeckt, 3,1 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,0 (4H, m), MS TOF 592 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA), Rt 15,32 min.

**[0076]** Verfahren 3: Erfolgt durch Festphasenstrategie auf einem Symphony Multiple Peptide Synthesizer von Protein Technologies mittels Fmoc Aminosäuren, die über den Rink-Amidlinker an TentaGel S-Harz (Rapp Polymere) gebunden sind: Typischerweise wird das TentaGel-Harz mit einem fünffachen Überschuss des Rink-Linkers, TBTU (1 Äqu.) und DIPEA (2 Äqu.) behandelt. Das Harz wird mit DMF gewaschen und mit 20 % Piperidin in DMF vor der weiteren Modifikation von den Schutzgruppen befreit. Das Harz wird weiter durch die Anbindung von Säuren modifiziert. Die Aktivierung der Fmoc-geschützten Aminosäure (2 bis 5 Äqu.) erfolgt durch TBTU / DIPEA, wobei alle Kupplungen (Minimum 120 Minuten) in DMF ausgeführt werden. Eine Abspaltung der Fmoc Gruppe wird mit 20 % Piperidin in DMF erreicht. Andere Säuresubstituenten werden als HOBt oder HOAt Ester entweder durch Aktivierung mit HBTU / HATU oder DIPCI mit oder ohne einer Boc Schützung der Aminogruppen zugegeben. Die Abspaltung der Produkte vom Harz erfolgt durch Behandlung (30 Minuten, Umgebungstemperatur) mit 10 % Triethylsilan in TFA, Filtration, Eindampfung und Behandlung mit Ether.

#### Beispiel 34

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny D-phenylalaninamid

**[0077]** Auf dem Symphonie-Gerät wird das TentaGel S-NH<sub>2</sub> Harz (0,1 mmol, 400 mg, 0,24 mmol/g) mit Rink-Linker (0,5 mmol, 270 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird dann für 2 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben.

**[0078]** Auf dem Symphony-Gerät wird das Rink-TentaGel-Harz (0,1 mmol) dann mit Fmoc-D-Phenylalanin (0,5 mmol, 194 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird dann für 2 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben.

**[0079]** Das Harz (0,1 mmol) wird dann mit Fmoc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 187 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird dann für 2 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgten wie oben.

**[0080]** HOBt (0,5 mmol, 68 mg), das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird in einem Eisbad mit DIPCl (0,5 mmol, 80 µl) für 10 Minuten gerührt. 3-Amidinobenzoesäure-TFA-Salz (0,5 mmol, 139 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann in das Reaktionsgefäß auf dem Symphony-Gerät gegeben und für 10 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Das Harz wird dann mit DMF (6 × 5 ml) und DCM (6 × 5 ml) gewaschen und luftgetrocknet. Das Produkt wird mit 10 Triethylsilan in TFA (10 ml) für 30 Minuten vom Harz abgespalten, das Harz wird abfiltriert, die TFA Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit Diethylether unter Bildung des Rohprodukts behandelt. Das Rohprodukt wird dann in Wasser (10 ml) gelöst, filtriert und durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) δ 8,18 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,40 (5H, m), 7,10 (5H, m), 5,53 (1H, s), 4,55 (dd, teilweise durch Lösemittel verdeckt), 3,08 (1H, dd), 2,87 (1H, dd), MS TOF 444 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,70 min.

**[0081]** Die Verbindungen werden durch das obige Verfahren hergestellt:

#### Beispiel 35

**[0082]** 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-asparaginamid <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,42 (5H, m), 5,47 (1H, s), 4,73 (m, teilweise durch Lösemittel verdeckt), 2,71 (2H, m), 2,59 (2H, m), MS TOF 411 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,49 min.

#### Beispiel 36

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D-2-naphthylalaninamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) δ 8,18 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,74 (5H, m), 7,42 (3H, m), 7,25 (5H, m), 5,63 (1H, s), 3,12 (1H, m), Signale bei ~4,8 und 3,3 durch Lösemittel verdeckt, MS TOF 494 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA), Rt 15,46 min.

#### Beispiel 37

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D-valinamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) δ 8,44 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,70 (2H, m), 7,55 (3H, m), 5,96 (1H, s), 4,40 (1H, d), 2,21 (1H, m), 1,13 (6H, t), MS TOF 396 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 5,71 min.

#### Beispiel 38

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D-lysinamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 8,10 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,43 (5H, m), 5,56 (1H, s), 4,26 (1H, m), 2,91 (2H, t), 1,77 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,42 (2H, m), MS TOF 425 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,73 min.

#### Beispiel 39

##### 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-L-lysinamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 8,08 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,40 (5H, m), 5,52 (1H, s), 4,21 (1H, m), 2,68 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,40 (2H, m), 1,08 (1H, m), MS TOF 425 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,61 min.

## Beispiel 40

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D,L-phenylglycinyll-L-valinamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) Diastereomerengemisch d 8,39 (1H, m), 8,15 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,41 (10H, m), 5,71 (1H, d), 5,46 (1H, m), 4,14 (1H, m), 2,77 (1H, m), 0,97 (3H, m), 0,65 (3H, m), MS TOF 529 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,10 min.

## Beispiel 41

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D-asparaginyll-D-asparaginamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) d 8,28 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,82 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,59 (5H, m), 5,72 (1H, s), 4,70 (1H, dd), 2,85 (4H, m), MS TOF 526 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,14 min.

## Beispiel 42

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D-leucinamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) d 8,23 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,48 (5H, m), 5,62 (1H, s), 4,32 (1H, m), 1,58 (2H, m), 0,87 (6H, dd), MS TOF 410 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,98 min.

## Beispiel 43

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-L-phenylalaninamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) d 8,20 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,35 (5H, m), 7,14 (3H, m), 7,04 (2H, m), 5,60 (1H, s), 5,46 (1H, dd), 3,15 (1H, dd), 2,80 (1H, m), MS TOF 444 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,78 min.

## Beispiel 44

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-L-2-naphthylalaninamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_4$ -Methanol) d 8,26 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,80 (1H, m), 7,67 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,25 (1H, d), 7,08 (3H, m), 6,92 (2H, t), 5,61 (1H, s), 3,45 (1H, m), 3,0 (1H, m), das Signal bei ~4,8 ist durch Lösemittel verdeckt, MS TOF 494 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA), Rt 16,17 min.

## Beispiel 45

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-L-valinamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) d 8,17 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,37 (5H, m), 5,64 (1H, s), 4,08 (1H, d), 1,97 (m, teilweise durch Lösemittel verdeckt), 0,63 (6H, t), MS TOF 396 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,34 min.

## Beispiel 46

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyll-D-asparaginamid

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) d 7,91 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,48 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,23 (5H, m), 5,30 (1H, s), 4,42 (m, teilweise durch Lösemittel verdeckt), 2,57 (2H, m), MS TOF 411 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,23 min.

Beispiel 47

3-Amidinobenzoyl-L-phenylglyciny-D-2-naphthylalaninamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN / D<sub>2</sub>O) 8,17 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,81 (1H, m), 7,67 (3H, m), 7,53 (1H, s), 7,48 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,12 (3H, m), 6,98 (2H, m), 5,56 (1H, s), 4,70 (1H, dd), 3,35 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), MS TOF 494 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 15,46 min.

Beispiel 48

3-Amidinobenzoyl-L-phenylglyciny-L-2-naphthylalaninamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,07 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,78 (1H, m), 7,66 (2H, s), 7,41 (4H, m), 7,14 (6H, d), 5,46 (1H, s), 4,73 (1H, dd), 3,38 (1H, dd), 3,08 (1H, dd), MS TOF 494 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,51 min.

Beispiel 49

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-4-chlorphenylalaninamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) d 8,39 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,51 (5H, m), 7,40 (4H, ABq), 5,70 (1H, s), 4,77 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,09 (1H, dd), MS TOF 479 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,63 min.

Beispiel 50

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-isoleucinamid

MS TOF 410 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,36 min.

Beispiel 51

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-tyrosinamid

MS TOF 460 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,56 min.

Beispiel 52

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-1-naphthylalaninamid

MS TOF 494 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 22,19 min.

Beispiel 53

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-threoninamid

MS TOF 398 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,63 min.

Beispiel 54

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-histidinamid

MS TOF 434 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,04 min.

Beispiel 55

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-phenylalaninamid

**[0083]** MS TOF 444 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,82 min.

## Beispiel 56

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-phenylalaniny-D-prolinamid

MS TOF 541 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,54 min.

## Beispiel 57

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-tryptophanamid

MS TOF 483 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 17,14 min.

**[0084]** Verfahren 4: Erfolgt durch Lösungsphasenstrategie der löslichen Phase: Typischerweise wird eine aktivierte Boc-Aminosäure mit einem Amin (primär oder sekundär) oder einem Alkohol (1 Äqu.) behandelt. Eine Aktivierung der Boc geschützten Aminosäure erfolgt durch HATU oder TBTU / DIPEA (1:2), wobei alle Kuppelungen (minimal 120 Minuten) in DMF ausgeführt werden. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wird die Abspaltung der Boc-Gruppe mit TFA erreicht. Andere Säuresubstituenten werden entweder als HOBt oder HOAt Ester durch Aktivierung mit HBTU / HATU oder DIPCI mit oder ohne Boc Schutz von Aminogruppen angefügt. Die Endprodukte werden durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

## Beispiel 58

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1-adamantylamid

**[0085]** Boc-D-Phenylglycin (251 mg, 1 mmol) wird in DMF (3 ml) mit HATU (380 mg, 1 mmol) und DIPEA (350 µl, 2 mmol) gelöst. Zu diesem Gemisch wird 1-Adamantylaminhydrochlorid (187 mg, 1 mmol) und DIPEA (170 µl, 1 mmol) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Das Gemisch wird dann in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser, Natriumcarbonatlösung, Wasser, 10 % Chlorwasserstoffsäurelösung und Wasser gewaschen. Das Ethylacetat wird ohne Trocknen verdampft und es erfolgt unmittelbar eine Behandlung mit TFA für 30 Minuten. Dann wird das TFA bis zur Trockne eingedampft und das Produkt wird mit Diethylether behandelt. TEA (1 ml) wird zugegeben und bis zur Trockne eingedampft. HOBt (1 mmol, 136 mg), das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird bei 0°C gerührt und dann mit DIPCI (1 mmol, 160 µl) für 10 Minuten behandelt. 3-Amidinobenzoesäure-TFA-Salz (1 mmol, 278 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann zu dem D-Phenylglycinadamantylamid gegeben und über Nacht gerührt. Das Rohprodukt wird in Wasser / Acetonitril (20 ml) gelöst, filtriert und durch präparative HPLC unter Bildung des reinen Produkts (150 mg) gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O / CD<sub>3</sub>CN) 8,21 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,46 (2H, m), 7,34 (3H, m), 5,52 (1H, s), 2,15-1,52 (15H, m), MS TOF 431 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 19,54 min.

**[0086]** Die Verbindungen werden durch das obige Verfahren hergestellt:

## Beispiel 59

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1-adamantylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O / CD<sub>3</sub>CN) 8,23 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,46 (2H, m), 7,35 (3H, m), 5,59 (1H, d), 3,0 (2H, s verdeckt durch Lösemittel), 2,15-1,52 (15H, m), MS TOF 445 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 21,35 min.

## Beispiel 60

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-phenylethylamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) 8,18 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,30 (5H, m), 7,02 (5H, m), 5,53 (1H, s), 3,32 (1H, m), 1H Signal bei ~3,25 durch Lösemittel verdeckt, 2,68 (2H, t), MS TOF 401 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Kromasil C4, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 15,56 min.

## Beispiel 61

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(1-adamantyl)ethylester

$^1\text{H}$  NMR ( $d_4$ -Methanol) 8,27 (2H, m), 7,94 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,72 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,42 (5H, m), 5,66 (1H, s), 4,25 (2H, m), 1,82 (3H, s), 1,61 (6H, m), 1,38 (8H, m), MS TOF 459 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Kromasil C4, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 23,17 min.

## Beispiel 62.

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-methylbenzylamid

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 8,14 (2H, m), 7,88 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,65 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,45 (2H, m), 7,35 (3H, m), 7,04 (4H, m), 5,59 (1H, s), 4,30 (2H, AB q), 2,13 (3H, s), MS TOF 401 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14, 81 min

## Beispiel 63

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-benzoylpiperidinamid

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8,40 (2H, m), 8,10 (1H, d), 7,70, (1H, t), 7,50 (10H, m), 5,55 (1H, s), 3,60 (1H, m), 2,5 (2H, m), 1,00 (6H, m), MS TOF 469 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril 1 TFA) Rt 11,43 min.

## Beispiel 64

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-methylbenzylamid

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 8,30 (1H, s), 8,22 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,71 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,51 (2H, m), 7,34 (3H, m), 7,04 (4H, s), 5,76 (1H, s), 4,30 (2H, AB q), 2,30 (3H, s), MS TOF 401 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 15,20 min.

## Beispiel 65

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1-naphthylmethylamid

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN} / \text{D}_2\text{O}$ ) 8,14 (1H, s), 8,02 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,84 (3H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,32 (5H, m,  $J = 7,5$  Hz), 7,12 (5H, m), 5,58 (1H, s), 4,50 (2H, AB q), 3,03 (2H, s), MS TOF 436 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 16,77 min.

## Beispiel 66

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-phenylalanin-N-pyrrolidinamid

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN} / \text{D}_2\text{O}$ ) 8,14 (1H, s), 8,03 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,70 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,42 (5H, m), 7,42 (5H, m), 5,62 (1H, s), 4,80 (1H, t), 3,40, (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,02, (2H, d), 2,80 (1H, m), 1,65 (4H, m), MS TOF 499 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,03 min.

## Beispiel 67

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-methylbenzylamid

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 7,95 (1H, s), 7,81 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,45 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,23 (2H, m), 7,12 (3H, m), 6,60-6,75 (4H, m), 5,40 (1H, s), 4,10 (2H, AB q), 1,95 (3H, s), MS TOF 401 ( $M+1$ ) $^+$ , HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,52 min.

## Beispiel 68

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-adamantylamid

MS TOF 431 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser 1 Acetonitril / TFA) Rt 12,68 min.

**[0087]** Verfahren 5: Durch Festphasenstrategie mittels Boc-Aminosäuren, die an Kaiser Oximharz (Novabiochem) gebunden sind: typischerweise wird das Harz mit einem zweifachen Überschuss des symmetrischen Boc-Phenylglycinanhydrids behandelt. Das Harz wird mit DCM / DMF, dann DCM gewaschen und mit 25 % TFA in DCM vor einer weiteren Modifikation von den Schutzgruppen befreit. Das Harz wird weiter durch die Anbindung von Säuren modifiziert. Eine Aktivierung der Boc geschützten Aminosäure (2-5 Äquivalente) erfolgt durch TBTU / DIPEA, wobei alle Kupplungen (minimal 120 Minuten) in DCM / DMF ausgeführt werden. Eine Abspaltung der Boc-Gruppe wird mit 25 % TFA in DCM erreicht. Es werden andere Säuresubstituenten als HOBt oder HOAt Ester entweder durch Aktivierung mit HBTU / HATU oder DIPCI mit oder ohne Boc-Schutz der Aminogruppen zugegeben. Die Abspaltung der Produkte vom Harz erfolgt durch eine Behandlung (1 Tag, Umgebungstemperatur) mit einem Amin oder Alkohol in Chloroform, Waschen mit Chloroform und Methanol / Chloroform.

## Beispiel 69

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycincyclohexylamid

**[0088]** Boc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 126 mg) wird in DCM (5 ml) gelöst und mit DIPCI (0,5 mmol, 80 µl) behandelt und für 10 Minuten gerührt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der durch Zugabe von DMF gelöst wird. Das Gemisch wird zum Oximharz (0,11 mmol, 330 mg, 0,33 mmol/g) gegeben, das vorher mit DCM gequollen wurde. 4-Dimethylaminopyridin (10 mg, katalytisch) wird zugegeben und das Gemisch wird für 2 Stunden gerührt. Das Harz wird filtriert und mit DMF / DCM und dann DCM gewaschen. Das Harz wird dann mit 25 % TFA / DCM (20 ml) für 20 Minuten gewaschen, filtriert und mit DCM gewaschen. HOBt (0,5 mmol, 68 mg), das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird bei 0°C mit DIPCI (0,5 mmol, 80 µl) für 10 Minuten gerührt. 3-Amidinobenzoessäure-TFA-Salz (0,5 mmol, 139 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann zum Phenylglycin-Oxim-Harz gegeben und für 2 Stunden gerührt. Das Harz wird filtriert, mit DMF, DCM und Chloroform gewaschen und dann mit Cyclohexylamin (0,3 mmol, 40 µl) in Chloroform (2 ml) behandelt und für 1 Tag gerührt. Das Harz wird dann abfiltriert und mit Chloroform (10 ml) und Chloroform / Methanol (1:1, 10 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden zur Trockne eingedampft und mit 10 % wässriger Essigsäure (5-10 ml) gewaschen. Der wässrige unlösliche Rückstand wird in Acetonitril / Wasser gelöst und lyophilisiert.

MS TOF 379 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,62 min.

## Beispiel 70

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3,3-dimethylbutylamid

MS TOF 382 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,90 min.

## Beispiel 71

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamid

MS TOF 427 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,74 min.

## Beispiel 72

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-R,S-3-methyl-2-butylamid

MS TOF 367 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,21 + 10,42 min.

Beispiel 73

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-phenylpropylamid

MS TOF 415 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,00 min.

Beispiel 74

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-trifluormethylbenzylamid

MS TOF 455 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,32 min.

Beispiel 75

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-fluorbenzylamid

MS TOF 405 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,56 min.

Beispiel 76

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-methylpropylamid

MS TOF 353 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,10 min.

Beispiel 77

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-phenylbutylamid

MS TOF 429 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,96 min.

Beispiel 78

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-cyclohexylmethylamid

MS TOF 493 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,52 min.

Beispiel 79

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2,2 diphenylethylamid

MS TOF 478 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,65 min.

Beispiel 80

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-R-1-(1-naphthyl)ethylamid

MS TOF 450 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,26 min.

Beispiel 81

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-S-1-(2-naphthyl)ethylamid

MS TOF 450 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,19 min.

**[0089]** Verfahren 6: Durch Lösungsphasenstrategie: Typischerweise wird eine aktivierte Fmoc-Aminosäure mit einem Alkohol (1 Äqu.) behandelt, der eine Boc-geschützte Aminogruppe trägt. Die Aktivierung der Fmoc-geschützten Aminosäure erfolgt durch HATU oder TBTU / DIPEA (1:2), wobei alle Kupplungen (Minimum 120 Minuten) in DMF mit DBU als Katalysator ausgeführt werden. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wird die Abspaltung der Fmoc-Gruppe mit 20 % Piperidin in DMF, gefolgt von einer Eindampfung und Säulen-chromatographie erreicht. Andere Säuresubstituenten werden als HOBt oder HOAt Ester entweder durch Ak-

tivierung mit HBTU / HATU oder DIPCI mit oder ohne Boc-Schutz der Aminogruppen angefügt. Die Produkte werden durch präparative Umkehrphasen HPLC gereinigt, wonach eine Schutzgruppenabspaltung an den Aminogruppen mit TFA erfolgt. Eine weitere Modifikation zu Acetamidin oder Amidin kann durch bekannte Literaturverfahren erreicht werden (2, 3).

## Beispiel 82

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-(4-piperidiny)methylester

**[0090]** Fmoc-D-Phenylglycin (1 mmol, 374 mg) wird in DMF (5 ml) mit HATU (1 mmol, 380 mg) und DIPEA (2 mmol, 350  $\mu$ l) gelöst. Zu diesem Gemisch werden N-Boc-4-Hydroxymethylpiperidin (215 mg, 1 mmol) und DBU (100  $\mu$ l) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Das Gemisch wird dann in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser, Natriumcarbonatlösung, Wasser, 10 % Chlorwasserstoffsäurelösung und Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird dann mit 20 % Piperidin in DMF für 90 Minuten behandelt, dann zur Trockne eingedampft und anschließend in Methanol gelöst und auf Silicagel 60 adsorbiert. Das Material wird dann auf Silicagel 60 chromatographiert, wobei zuerst mit Hexan / Ethylacetat (2:1) und dann mit Hexan / Ethylacetat (1:2) eluiert wird, wobei das erforderliche Produkt im zweiten Lösemittel eluiert. Die vereinigten Fraktionen werden zur Trockne eingedampft.

**[0091]** HOBt (1 mmol, 136 mg), das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird bei 0°C gerührt und dann mit DIPCI (1 mmol, 160  $\mu$ l) für 10 Minuten behandelt. 3-Amidinobenzoessäure-TFA-Salz (1 mmol, 278 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann zu dem D-Phenylglycin-N-Boc-4-piperidinmethylester gegeben und über Nacht gerührt. Das Gemisch wird unter Hochvakuum zur Trockne eingedampft, Wasser und Acetonitril werden zugegeben, um eine vollständige Auflösung zu erlauben und dann wird alles lyophilisiert. Das entstehende Rohprodukt wird mit TFA / Wasser (9:1) für 30 Minuten behandelt und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in Wasser / Acetonitril (20 ml) gelöst, filtriert und durch präparative Umkehrphasen HPLC gereinigt, wobei reines Produkt (200 mg) gebildet wird.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,12, (1H, m), 8,05 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,45 (5H, m), 5,65 (1H, s), 4,10 (2H, d), 3,30 (2H, m), 2,80 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,30 (2H, m), MS TOF 395 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,48 min.

**[0092]** Die Verbindungen werden durch das obige Verfahren hergestellt:

## Beispiel 83:

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(4-piperidiny)ethylester

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,12, (1H, m), 8,05 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,45 (5H, m), 5,65 (1H, s), 4,25 (2H, m), 3,20 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,20 (3H, m), MS TOF 409 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,14 min.

## Beispiel 84

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(N-acetimino-4-piperidiny)ethylester

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,22 (1H, m), 8,20 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,80 (1H, t), 7,60 (5H, m), 5,75, (1H, s), 4,35, (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,00 (3H, m), 2,30 (3H, s), 1,65 (3H, m), 1,50 (1H, m), 1,20 (2H, m), MS TOF 450 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,92 min.

## Beispiel 85

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-(N-acetimino-4-piperidiny)methylester

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,12 (1H, m), 8,05 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,40 (5H, m), 5,60 (1H, s), 4,05 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,10 (1H, m), 2,10 (3H, d), 1,90 (1H, m), 1,60 (2H, m), 1,20 (2H, m), 0,90 (1H, m), MS TOF 436 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,34 min.

## Beispiel 86

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-(N-amidino-4-piperidinyl)methylester

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,02 (1H, m), 7,97 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,40 (5H, m), 5,55 (1H, s), 4,05 (2H, m), 3,65 (2H, m), 2,80 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,10 (1H, m), 0,80 (1H, m), MS TOF 437 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,61 min.

## Beispiel 87

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(N-amidino-4-piperidinyl)ethylester

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 8,17 (1H, m), 8,07 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,45 (5H, m), 5,60 (1H, s), 4,25 (2H, m), 3,55 (2H, m), 2,75 (2H, m), 1,60 (4H, m), 1,25 (1H, m), 1,00 (2H, m), MS TOF 451 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,97 min.

## Beispiel 88

## 2-Hydroxy-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

**[0093]** 5-Bromsalicylsäure (9,31 mmol, 2,02 g) wird in DMF (4,5 ml) gelöst und mit Kupfer-(I)-cyanid (11,33 mmol, 1,2 Äqu., 1,015 g) gelöst und unter Rückfluss für 4 Stunden erhitzt. Die Lösung kann sich abkühlen und wird in eine Lösung aus Eisen-(III)-chlorid (2 g) und konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (0,7 ml) in Wasser (3 ml) gegossen. Das Gemisch wird für 10 Minuten bei 60°C erhitzt, dann abgekühlt und filtriert, der Feststoff wird mit Wasser gewaschen und dann in Ethanol / Wasser unter Bildung des Produkts, 0,73 g, 48 % umkristallisiert.

**[0094]** Auf dem Symphony-Gerät wird Bis-1,4-aminomethylcyclohexan-2-chlortritylchloridharz (0,1 mmol) (siehe Verfahren 1) mit Fmoc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 187 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt und mit Stickstoff für 2 Stunden gerührt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben.

**[0095]** HOBt (0,5 mmol, 68 mg), das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird bei 0°C mit DIPCI (0,5 mmol, 80 µl) für 10 Minuten gerührt. 2-Hydroxy-5-cyanobenzoessäure (0,5 mmol, 84 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann zu dem Reaktionsgefäß auf dem Symphony-Gerät gegeben und für 10 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Das Harz wird mit DMF (6 × 5 ml) und DCM (6 × 5 ml) gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Produkt wird vom Harz mit 10 Triethylsilan in TFA (10 ml) für 30 Minuten vom Harz abgespalten, das Harz wird abfiltriert, die TFA Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit Diethylether unter Bildung des rohen Produkts behandelt. Das rohe Produkt wird in gesättigtem Chlorwasserstoff in Ethanol (10 ml) gelöst, verschlossen und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit gesättigtem Ammoniak in Ethanol (10 ml) behandelt und kann über Nacht stehen. Die Lösung wird dann zur Trockne eingedampft, in Wasser gelöst und durch Umkehrphasen HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O), 8,35, (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,55, (5H, m), 7,25 (1H, d), 5,65 (1H, s), 3,20 (2H, m), 2,90 (2H, m), 1,40-1,80 (7H, m), 0,95 (3H, m) MS TOF 438 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Techogel 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,11 min.

## Beispiel 89

## 2-Amino-5-amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

**[0096]** 2-Amino-5-brombenzoessäure (1,6 mmol, 345 mg) wird in N-Methylpyrrolidon (5 ml) gelöst und mit Kupfer-(I)-cyanid (2,39 mmol, 1,5 Äqu., 207 mg) unter Rückfluss für 4,5 Stunden behandelt. Die Lösung kann sich abkühlen und wird in Wasser (10 ml) gegossen. Das Gemisch wird mit Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert, das Ethylacetat wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem gelben Feststoff (145 mg, 56 %) eingedampft.

**[0097]** Auf dem Symphony-Gerät wird Bis-1,4-aminomethylcyclohexan-2-chlortritylharz (0,1 mmol) (siehe Verfahren 1) mit Fmoc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 187 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) für 2 Stunden behandelt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie oben.

**[0098]** HOBt (0,5 mmol, 68 mg), das in DMF (4 ml) gelöst ist, wird bei 0°C mit DIPCl (0,5 mmol, 80 µl) für 10 Minuten gerührt. 2-Amino-5-cyanobenzoesäure (0,5 mmol, 84 mg) wird zugegeben und das Rühren wird für 10 Minuten bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wird dann zu dem Reaktionsgefäß auf dem Symphony-Gerät gegeben und für 10 Stunden mit Stickstoff umgewälzt. Das Harz wird mit DMF (6 × 5 ml) und DCM (6 × 5 ml) gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Produkt wird vom Harz mit 10 Triethylsilan in TFA (10 ml) für 30 Minuten vom Harz abgespalten, das Harz wird abfiltriert, die TFA Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit Diethylether unter Bildung des rohen Produkts behandelt. Das rohe Produkt wird in gesättigtem Chlorwasserstoff in Ethanol (10 ml) gelöst, verschlossen und über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und mit gesättigtem Ammoniak in Ethanol (10 ml) behandelt und kann über Nacht stehen. Die Lösung wird dann zur Trockne eingedampft, in Wasser gelöst und durch Umkehrphasen HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 7,80 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,35 (5H, m), 6,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,35 (1H, s), 2,87 (2H, m), 2,60 (2H, m), 1,00-1,60 (7H, m), 0,70 (3H, m) MS TOF 437 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,11 min (Hauptfraktion), 13,31 (Nebenfraktion).

Hergestellt durch Verfahren 2

Beispiel 90

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-2-naphthylalanin

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,72 (4H, m), 7,63 (2H, m), 7,38 (3H, m), 7,25 (4H, m), 5,60 (1H, s), 4,70 (1H, m), 3,25 (2H, m), MS TOF 495 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Magellan C8, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,19 min.

Beispiel 91

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl-3-carbonsäure

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Gemisch aus Isomeren und Rotameren (nur ein Isomer im NMR aufgeführt) 8,28 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,69 (1H, t), 7,35 (4H, m), 7,15 (5H, m), 6,30 (1H, s), 5,15 (1H, m), 5,70 (2H, m), 3,15 (2H, d), MS TOF 457 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,84 und 14,33 min.

Beispiel 92

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglyciny-D-2-naphthylalaniny-D-prolin

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) d 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,82 (5H, m), 7,62 (1H, m), 7,22-7,5 (7H, m), 5,68 (1H, s), 5,01 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,1 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,0 (3H, m), MS TOF 592 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 16,04 min.

Beispiel 93

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-D-2-naphthylalaniny-L-pipecolinsäure

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,62 (5H, m), 7,25 (8H, m), 5,60 (1H, s), 5,15 (1H, t), 4,90 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,00 (4H, m), 2,05 (1H, m), 1,45, (2H, m), 1,15 (1H, m), 0,08 (1H, m), MS TOF 606 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Magellan C8, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,90 min.

Beispiel 94

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-D-2-naphthylalaniny-D-pipecolinsäure

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,62 (5H, m), 7,25 (8H, m), 5,45 (1H, s), 5,10 (1H, t), 5,00 (1H, m), durch Lösemittel verdeckt, 3,60, (1H, m), 3,00 (4H, m), 2,05 (1H, m), 1,45, (2H, m), 1,25, (1H, m), 1,10 (1H, m), MS TOF 606 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Magellan C8, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,71 min.

## Beispiel 95

## 3-Amidinobenzoyl-D-naphthylglyciny-D-2-naphthylalaninyl-D-prolin

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 8,13 (1H, s), 8,0 (2H, m), 7,85 (8H, m), 7,62 (1H, t), 7,45 (4H, m), 7,05 (2H, m), 6,35 (1H, s), 5,10 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,67 (2H, m), 3,20 (2H, m), 2,22, (1H, m), 2,0 (durch Lösemittel verdeckt) (3H, m), MS TOF 642 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 18,14 min.

Hergestellt durch Verfahren 3

## Beispiel 96

## 3-Amidinobenzoyl-D-naphthylglyciny-D-2-naphthylalaninamid

**[0099]** <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 8,25 (1H, d), 8,13 (1H, s), 7,95 (H, m), 7,85 (H, m), 7,74 (H, m), 7,65 (1H, t), 7,50 (H, m), 7,39 (2H, d), 6,83 (H, m), 6,22 (1H, s), 4,85 (1H, m), 3,25 (2H, m), MS TOF 545 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 17,32 min.

Hergestellt durch Verfahren 4:

## Beispiel 97

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(4-methoxyphenyl)ethylamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) 8,20 (2H, m), 8,00 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,40 (5H, m), 6,85 (4H, m), 5,60 (1H, m), 3,75 (2H, m), 2,70 (2H, m), 1,85 (3H, s), MS TOF 431 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,09 min.

## Beispiel 98

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(4-chlorphenyl)ethylamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) 8,28 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,40 (5H, m), 7,10 (4H, m), 5,61 (1H, m), 4,45 (2H, m), 2,78 (2H, m), MS TOF 436 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,26 min.

## Beispiel 99

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-chlorbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) 8,20 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,50 (5H, m), 7,17 (4H, m), 5,60 (1H, m), 4,31 (2H, m), MS TOF 422 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,81 min.

## Beispiel 100

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-methoxybenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) 8,22 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,40 (5H, m), 6,95 (4H, m), 5,63 (1H, m), 4,30 (2H, m), 3,75 (3H, s), MS TOF 417 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,73 min.

## Beispiel 101

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-chlorbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-Methanol) 8,32 (1H, s), 8,25, (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,50 (5H, m), 7,20 (4H, m), 5,72 (1H, m), 4,40 (2H, m), MS TOF 422 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,78 min.

## Beispiel 102

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4,4'-dimethyldibenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,30 (1H, s), 8,21, (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,45 (5H, m), 7,10 (10H, m), 6,15 (1H, m), 4,41 (4H, m), 2,30 (6H, d), MS TOF 505 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,39 min.

## Beispiel 103

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-N-methyl-2-phenethylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,20, (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,30 (10H, m), 6,02 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,35 (1H, m), 2,85 (3H, d), 2,72 (1H, m), MS TOF 415 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,65 min.

## Beispiel 104

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-N-methyl-1-naphthylmethylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,35 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,10 (1H, d), 7,85 (5H, m), 7,60, (4H, m), 7,45 (4H, m), 6,20 (1H, s), 5,15 (2H, m), 2,91 (3H, s), MS TOF 451 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,53 min.

## Beispiel 105

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-S-1-naphthylethylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,15, (2H, m), 7,95 (2H, m), 7,85 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,55 (5H, m), 7,45 (3H, m), 5,75 (1H, s), 5,70 (1H, m), 1,45 (3H, d), MS TOF 451 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,21 min.

## Beispiel 106

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1-S-cyclohexylethylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,32 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,50 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,72 (1H, s), 3,55 (1H, m), 0,95-1,80 (11H, m), 0,9 (3H, d), MS TOF 407 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,11 min.

## Beispiel 107

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-(+/-)-(2-methyl)cyclohexylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Isomerengemisch (Hauptisomer) 8,29 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,50 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,70 (1H, s), 0,9-1,8 (8H, m), 0,55 (3H, d), MS TOF 3,93 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,45 min.

## Beispiel 108

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-exo-2-norbornanamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,25 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,50 (2H, m), 7,30 (3H, m), 5,55 (1H, s), 3,62 (1H, m), 1,05-1,80 (10H, m), MS TOF 391 (M+1)<sup>+</sup> HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,18 min.

## Beispiel 109

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-chlorbenzhydrylamid

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8,35 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,79 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,41 (10H, s), 7,18 (2H, d), 6,23 (1H, s), 6,00 (1H, s), MS TOF 498 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,50 min.

## Beispiel 110

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-1,1-diphenylmethyramid

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8,23 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,52 (2H, m), 7,35 (11H, s), 7,05 (2H, m), 6,10 (1H, s), 5,75 (1H, s), MS TOF 464 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,04 min.

## Beispiel 111

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-ethylbenzylamid

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8,35 (1H, s), 8,25 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,41 (5H, m), 7,21 (1H, t), 6,90 (1H, d), 5,90 (1H, s), 2,60 (2H, q), 1,20 (3H, t), MS TOF 401 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,03 min.

## Beispiel 112

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-tert-butylanilid

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8,21 (1H, s), 8,12 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,52 (2H, d), 7,25 (4H, m), 7,10 (2H, m), 6,90 (1H, m), 5,90 (1H, s), 1,00 (9H, s), MS TOF 429 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,05 min.

## Beispiel 113

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-(1-hydroxyethyl)anilid

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 8,45 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,88 (1H, t), 7,75 (3H, m), 7,55 (4H, m), 7,38 (1H, t), 7,20 (1H, d), 6,02 (1H, s), 4,80 (1H, m), 1,45 (3H, d), MS TOF 417 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,12 min.

## Beispiel 114

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-acetylphenyl)piperazinamid

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,12 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,80, (2H, d), 7,65 (1H, t), 7,41 (5H, m), 6,80 (2H, d), 6,05 (1H, s), 3,80 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,45 (3H, s), MS TOF 485 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,96 min.

## Beispiel 115

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-methoxyphenyl)piperazinamid

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,68 (2H, d), 7,45 (1H, t), 7,41 (5H, m), 6,99 (2H, d), 6,12 (1H, s), 3,95 (3H, m), 3,78 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,45 (1H, m), 2,92 (1H, m), MS TOF 473 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,34 min.

## Beispiel 116

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-chlorphenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,31 (5H, m), 7,08, (2H, d), 6,75, (2H, d), 5,95 (1H, s), 3,70 (1H, m), 3,55 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,35 (1H, m), MS TOF 477 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 17,80 min.

## Beispiel 117

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-phenylpiperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,28 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,71 (1H, t), 7,52, (2H, d), 7,35 (3H, m), 7,21 (2H, m), 6,89 (2H, d), 6,80 (1H, t), 6,15 (1H, s), 3,75 (3H, m), 3,55 (1H, m), 3,15 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,78 (1H, m), MS TOF 442 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,99 min.

## Beispiel 118

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-toluolsulfonylpiperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,21 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,69 (1H, t), 7,50 (4H, m), 7,35 (2H, m), 7,31 (3H, m), 6,05 (1H, s), 3,60 (3H, m), 3,45 (2H, m), 2,90 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,25 (1H, m), MS TOF 521 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,76 min.

## Beispiel 119

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-benzoylpiperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 7,95 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,20 (10H, m), 5,85 (1H, s, breit), 2,5 – 3,60 (8H, m, breite Signale), MS TOF 470 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,78 min.

## Beispiel 120

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinpiperidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,20 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,45 (5H, m), 6,02 (1H, s), 3,70 (1H, m), 3,40 (3H, m), 1,53 (3H, m), 1,41 (2H, m), 0,93 (1H, m), MS TOF 365 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,29 min.

## Beispiel 121

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-(1S, 2S, 3S, 5R)-isopinocampylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,30 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,71 (1H, t), 7,51 (2H, m), 7,35 (3H, m), 5,74 (1H, s), 4,05 (1H, m), 2,35 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,72 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,01 (1H, d), 0,97 (3H, s), 0,83 (3H, d), MS TOF 433 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,32 min.

## Beispiel 122

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-phenylanilid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,31 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,95 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,60 (5H, m), 7,4 (8H, m), 5,85 (1H, s), MS TOF 449 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,42 min.

## Beispiel 123

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-(O-benzoylhydroxymethyl)anilid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,40 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,31 (1H, d), 7,97 (2H, d), 7,75 (1H, t), 7,64 (1H, m), 7,56 (2H, d),

7,40 (8H, m), 7,21 (1H, t), 5,75 (1H, s), 5,20 (2H, s), MS TOF 507 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,53 min.

## Beispiel 124

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4-chlorbenzoyl)piperidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Rotamerengemisch 8,08 (2H, m), 7,80 (3H, m), 7,55 (1H, t), 7,45 (2H, m), 7,25 (5H, m), 5,92 (1H, s), 4,25 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,55 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,68 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,55 (1H, m), 1,30 (1H, m), 0,83 (1H, m), MS TOF 504 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,21 min.

## Beispiel 125

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4-fluorbenzoyl)piperidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Rotamerengemisch 8,40 (2H, m), 8,22 (2H, m), 8,10 (1H, d), 7,88 (1H, t), 7,64 (2H, m), 7,54 (5H, m), 6,30 (1H, s), 4,65 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,10 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,40 (1H, m), 0,83 (1H, m), MS TOF 487 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,37 min.

## Beispiel 126

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-benzylpiperidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Rotamerengemisch 7,98 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,45 (1H, m), 6,60-7,25 (10H, m), 5,86 (1H, s), 4,15 (1H, m), 3,68 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,21 (3H, m), 1,50 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,03 (1H, m), 0,45 (1H, m), MS TOF 455 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,18 min.

## Beispiel 127

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycyl-D-2-naphthylalaninpyrrolidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,19 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,75 (5H, m), 7,41 (5H, m), 7,30 (3H, m), 5,81 (1H, s), 4,80 (1H, m), 3,20 (4H, m), 3,00 (2H, m), 1,55 (4H, m), MS TOF 548 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,13 min.

## Beispiel 128

## 3-Amidinobenzoyl-DL-1-naphthylglycyl-D-2-naphthylalaninpyrrolidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Isomerengemisch 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,15 (2H, m), 8,05 (1H, d), 6,90-8,00 komplexes Multiplett (13H, m), 6,50 (1H, m), 4,90 (1H, m), 2,90 – 3,50 breit, teilweise durch Lösemittel überdeckt (H, m), 1,70 (4H, m), MS TOF 598 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,18 und 12,37 min.

## Beispiel 129

## 3-Amidinobenzoyl-DL-1-naphthylglycin-4-methylbenzylamin

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Isomerengemisch 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,10 (1H, m), 7,90 (3H, m), 7,70 (1H, t), 7,55 (4H, m), 7,06 (4H, m), 6,45 (1H, s), 4,30 (2H, m), 2,25 (3H, s), MS TOF 451 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,30 min.

## Beispiel 130

## 3-Amidinobenzoyl-DL-1-naphthylglycin-4-benzoylpiperidinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) Isomerengemisch 8,15 (2H, m), 8,00 (1H, d), 7,85 (5H, m), 7,45 (8H, m), 6,70 (1H, s), 4,50

(1H, m), 3,15 (1H, m), 2,80 (3H, m), 1,60 (2H, m), 1,42 (1H, m), 0,45 (1H, m), MS TOF 519 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,67 min.

Beispiel 131

3-Amidinobenzoyl-DL-1-naphthylglycin-3-(1-hydroxyethyl)anilid

<sup>1</sup>H NMR ( ) Isomerengemisch 8,10 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,80 (3H, m), 7,50 (7H, m), 7,30 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,00 (1H, m), 6,45 (1H, s), 4,65 (1H, m), 1,20 (3H, s), MS TOF 467 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,67 min.

Beispiel 132

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinmorpholinamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,68 (1H, t), 7,40 (5H, m), 6,09 (1H, s), 5,45 (4H, m), 3,63 (4H, m), MS TOF 367 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 5,53 min.

Beispiel 133

3-Amidinobenzoyl-R,S-3-amino-3-phenylpropionsäure-1-adamantylamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,20 (5H, m), 5,25 (1H, t), 2,50-1,70 (15H, m), MS TOF 446 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,56 min.

Beispiel 134

3-Amidinobenzoyl-DL-1-naphthylglycin-(Z,E)-(2-methyl)cyclohexylamid

Isomerengemische, MS TOF 443 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,57 und 12,75 min.

Hergestellt durch Verfahren 5:

Beispiel 135

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycincyclopropylmethylamid

MS TOF 351 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 8,57 min.

Beispiel 136

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-indanylamid

MS TOF 413 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,13 min.

Beispiel 137

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-3-methylbutylamid

MS TOF 367 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,81 min.

Beispiel 138

3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-fluorbenzylamid

MS TOF 405 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,41 min.

## Beispiel 139

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycintrans-2-phenylcyclopropylamid

MS TOF 413 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,25 min.

Hergestellt durch Verfahren 6:

## Beispiel 140

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-2-(4-N-acetylpiperidiny)ethylester

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,13 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,69 (2H, d), 7,45 (5H, m), 5,63 (1H, s), 4,25 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,45 (3H, m), 2,80 (1H, m), 3,35 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,50 (3H, m), 1,30 (1H, m), 0,95 (1H, m), MS TOF 451 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 19,00 min.

Verfahren 7:

**[0100]** Durch Lösungsphasenstrategie: Typischerweise wird ein Boc-Aminoalkohol mit TEA mit einem Säurechlorid unter Bildung eines Esters behandelt. Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit TFA und die weitere Verlängerung der Verbindungen erfolgen wie in Verfahren 4.

## Beispiel 141

## {R}-{[N-(3-Amidino)benzoyl]amino}-2-phenylethyl-4-(methoxy)benzoat

**[0101]** Zu Boc-(D)-Phenylglycinol (237 mg, 1 mmol, 1 Äqu.) und TEA (153 µl, 1,1 mmol, 1 Äqu.) in trockenem DCM (5 ml) wird p-Anisoylchlorid (188 mg, 1,1 mmol, 1,1 Äqu.) gegeben. Die Umsetzung wird über Nacht gerührt. Ethylacetat (30 ml) wird zugegeben und die organische Phase wird nacheinander mit 2 × 10 ml an 10 % HCl, NaHCO<sub>3</sub> Lösung und schließlich Kochsalzlösung gewaschen. Es erfolgt eine Trocknung über Magnesiumsulfat, eine Filtration und Eindampfung unter Bildung des Rohprodukts (410 mg). Nach der Behandlung mit TFA zur Entfernung der Boc-Gruppe wird die Verbindung wie in Verfahren 4 verlängert.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,75 (1H, t), 7,45 (5H, m), 7,05 (2H, d), 5,55 (1H, q), 4,55 (2H, d), 3,85 (3H, s), MS TOF 418 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,01 min.

**[0102]** Durch analoge Verfahren wird folgendes hergestellt:

## Beispiel 142

## R-2-[N-(3-Amidino)benzoyl]amino}-2-phenylethyl-4-(methyl)benzoat

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,75 (1H, t), 7,50 (2H, d), 7,34 (5H, m), 5,55 (1H, q), 4,55 (2H, d), 3,35 (3H, s), MS TOF 402 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,87 min.

## Beispiel 143

## R-2-[N-(Amidino)benzoyl]amino}-2-phenylethyl-4-(trifluormethoxy)benzoat

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,45 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,25 (2H, d), 8,15 (1H, d), 7,95 (1H, t), 7,65 (7H, m), 5,78 (1H, q), 4,84 (2H, d), MS TOF 472 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,85 min.

Verfahren 8:

**[0103]** Durch Lösungsphasenstrategie: Typischerweise werden ein Boc-Aminoalkohol und eine Carbonsäure mit (4-Dimethylamino)phenyldiphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat unter Bildung eines Esters behandelt. Die Entfernung der Boc Schutzgruppe mit TFA, gefolgt von einer weiteren Verlängerung der Verbindungen, erfolgt wie in Verfahren 4.

## Beispiel 144

## {R}-[N-(3-Amidino)benzoyl]amino}-2-phenylethyl-4-(acetimido)benzoat

**[0104]** Eine trockene Lösung an Diethylazodicarboxylat (158 µl, 1 mmol, 1 Äqu.) in THF (5 ml) wird tropfenweise zu einer wasserfreien Lösung aus (4-Dimethylamino)phenyldiphenylphosphin (306 mg, 1 Äqu., 1 mmol), Boc-(D)-Phenylglycinol (356 mg, 1,5 Äqu., 1 mmol) und 4-Acetimidobenzoessäure (179 mg, 1 mmol, 1 Äqu.) in THF (5 ml) bei -78°C gegeben. Die Reaktion kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. Die Umsetzung wird durch TLC, SiO<sub>2</sub> / 75 % Ethylacetat in Hexan verfolgt, die die Bildung des Produkts anzeigt. R<sub>f</sub> = 0,5. Die Lösung wird zur Entfernung des THF eingedampft und in Ethylacetat (30 ml) aufgenommen und dann mit 10 % HCl Lösung und dann Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Rohausbeute ~650 mg. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie ergibt eine Ausbeute des Produkts mit 200 mg (50 %). Nach der Behandlung mit TFA zur Entfernung der Boc Gruppe wird die Verbindung wie in Verfahren 4 verlängert.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,48 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,05 (2H, d), 7,95 (3H, m), 7,75 (2H, m), 7,55 (3H, m), 5,70 (1H, m), 4,70 (2H, m), 2,27 (3H, s), MS TOF 445 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) R<sub>t</sub> 9,38 min.

## Beispiel 145

## R-2-[N-(3-Amidino)benzoyl]amino}-2-phenylethyl-4-(methylsulfonyl)benzoat

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,10 (4H, q), 7,95 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,45 (5H, m), 5,60 (1H, q), 4,65 (2H, d), 2,08 (3H, s), MS TOF 466 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) R<sub>t</sub> 9,75 min.

## Beispiel 146

## R-2-[N-(3-Amidino)benzoyl]amino}-2-phenylethyl-4-acetylbenzoat

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,03 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,83 (4H, m), 7,73 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,25 (5H, m), 5,38 (1H, q), 4,41 (2H, d), 2,42 (3H, s), MS TOF 430 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) R<sub>t</sub> 10,46 min.

## Verfahren 9

**[0105]** Durch Lösungsphasenstrategie: Typischerweise wird eine aktivierte Boc-Aminosäure in das Amid mit Ammoniak und dann in das Thioamid mittels des Lawessons Reagenz umgewandelt. Die Umsetzung zum Thioamid erfolgt mit einem Acylbromid unter Bildung eines Boc-geschützten Thiazols. Eine Schutzgruppenabspaltung am Thiazol mit TFA erlaubt eine weitere Verlängerung der Verbindung, wie in Verfahren 4.

## Beispiel 147

## 2-[(N-3-Amidinobenzamido)-1-phenyl]methyl-4-phenylthiazol

**[0106]** Zu einer Lösung aus Boc-D-phenylglycin (875 mg, 3,5 mmol) in einem 1:1 Gemisch aus DMF und DCM (40 ml) werden 1-Hydroxybenzotriazol (520 mg, 1,1 Äquivalente) und DIPCl (602 µl, 1,1 Äquivalente) gegeben und das Gemisch wird für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Ammoniakgas wird hineingeblasen und das Gemisch wird vor dem Verdünnen mit Ethylacetat und dem Waschen mit 10 % Chlorwasserstoffsäure und gesättigtem Natriumbicarbonat über Nacht stehen gelassen. Die organische Lösung wird getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Eine Blitzchromatographie (Silicagel DCM / Ethylacetat 0-50 %) ergibt das Amid (770 mg, 86 %). Zu einer Lösung aus Boc-D-phenylglycinamid (740 mg, 2,96 mmol) in 25 ml THF wird Lawesson's Reagenz (1,2 g) gegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Das Lösemittel wird unter verringertem Druck verdampft und der Rückstand wird durch Blitzchromatographie (Silicagel Hexan / Ethylacetat 10 bis 30 %) unter Bildung des Thioamids, 671 mg, gereinigt.

**[0107]** Das Thioamid (650 mg) wird in Aceton (20 ml) und Phenacylbromid (486 mg, 1 Äquivalent) gelöst, für 30 min gerührt und mit Chloroform / wässriges Natriumbicarbonat (20 ml jeweils) verdünnt, getrennt, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Der Rückstand wird in DCM (20 ml) gelöst und mit Pyridin (350 ml) und Trifluoressigsäureanhydrid (360 ml) behandelt. Nach 150 min wird das Lösemittel unter verringertem

Druck entfernt und die Rückstände werden in DCM rückgelöst und mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen. Eine Reinigung durch Blitzchromatographie (Silicagel Hexan / Ethylacetat 10 bis 30 %) ergibt das Thiazolzwischenprodukt, 687 mg.

**[0108]** Eine Schutzgruppenabspaltung am Amin wird unter Verwendung von 50 % TFA in DCM (30 min), Verdampfung des Lösemittels unter verringertem Druck, Lösen in DCM, Waschen mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Trocknen (Magnesiumsulfat) und Eindampfen ausgeführt.

**[0109]** Ein Kupplung des Thiazolzwischenprodukts zur 3-Amidinobenzoesäure wird mittels des Standardverfahrens von Verfahren 4 unter Bildung von 2-[(N-3-Amidinobenzamido)-1-phenyl]methyl-4-phenylthiazol-TFA-Salz ausgeführt.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,9 (1H, d), 9,48 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,16 (1H, s), 7,98 (3H, m), 7,80 (2H, t), 7,63 (2H, d), 7,5 (6H, m), 6,80 (1H, d), MS TOF 413 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,8 min.

#### Verfahren 10:

**[0110]** Durch Lösungsphase: Typischerweise wird eine Verbindung, die gemäß Verfahren 4 hergestellt wurde, weiter mit Ethylchlorformiat unter Bildung der 3-Ethoxycarbonylamidinoverbindung umgesetzt.

#### Beispiel 148

##### 3-(Ethoxycarbonyl)amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-methylbenzylamid

**[0111]** Zu einer Lösung aus 3-Amidinobenzoyl-(D)-phenylglycin-4-methylbenzylamid (125 mg, 0,31 mmol) in DCM (20 ml) wird DIPEA (163 ml, 0,94 mmol) und dann über 2 Minuten Ethylchlorformiat (33 ml, 0,34 mmol) gegeben. Die Umsetzung wird über Nacht gerührt und das Lösemittel wird unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst und mit Wasser (dreimal) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zur Trockne eingedampft. Eine Blitzchromatographie (Silicagel, DCM / Ethylacetat 0-100 %) ergibt die Titelverbindung mit 98 mg.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,1 (2H, bs), 8,93 (1H, d), 8,82 (1H, t), 8,46 (1H, s), 8,08 (2H, t), 7,53 (3H, m), 7,36 (3H, m), 7,08 (4H, s), 5,76 (1H, d), 4,23 (2H, d), 4,07 (2H, q), 2,25 (3H, s), 1,22 (3H, t), MS TOF 473 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,06 min.

**[0112]** Durch ein analoges Verfahren:

#### Beispiel 149

##### 3-(Ethoxycarbonylamidino)-D-phenylglycin-4-(4-chlorphenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 9,01 (3H, bs+s), 8,40 (1H, s), 8,08 (2H, m), 7,52 (3H, m), 7,40 (3H, m), 7,25 (2H, d), 6,88 (2H, d), 6,15 (1H, d), 4,05 (2H, d), 3,70 (4H, m), 3,01 (4H, m), 1,20 (3H, t), MS TOF 549 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,48 min.

#### Verfahren 11

**[0113]** Durch Lösungsphasenstrategie: Typischerweise wird 3-Cyanobenzoesäure mit Carbonyldiimidazol aktiviert und mit R-Phenylglycinol unter Bildung von 3-Cyanobenzoylphenylglycinol umgesetzt. Die Umsetzung mit einem Trichloracetimidat und BF<sub>3</sub> Etherat (4) ergibt einen Ether. Die Umsetzung der Cyanogruppe mit HCl in Ethanol gefolgt von Ammoniak in Ethanol ergibt die Amidinoverbindung.

#### Beispiel 150

##### 3-Amidinobenzoyl-2-(4-methylbenzyloxy)-1-phenylethylamid

**[0114]** 3-Cyanobenzoesäure wird mit (R)-Phenylglycinol unter Verwendung von N,N'-Carbonyldiimidazol als Aktivator unter Bildung von 3-Cyanobenzoylphenylglycinol kondensiert.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,05 (2H, d), 7,55 (1H, t), 7,4 (8H, m), 5,17 (2H, bs), 4,50 (2H, bs).

**[0115]** 3-Cyanobenzoylphenylglycinol in 1:1 DCM : Cyclohexanol (50 ml) wird mit 4-Methylbenzyltrichlorace-

timidat und  $\text{BF}_3$  Etherat behandelt und das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie unter Bildung von 3-Cyanobenzoyl-2-(4-methylbenzyloxy)-1-phenylethylamid behandelt, das in Ethanol aufgenommen wird, mit HCl Gas gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen wird. Das Lösemittel und das überschüssige HCl Gas werden unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird in Ethanol rückgelöst und die Lösung wird mit Ammoniakgas gesättigt und über Nacht stehengelassen. Das Lösemittel und überschüssiger Ammoniak werden unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand wird mit wässrigem Acetonitril und Trifluoressigsäure behandelt. Eine präparative HPLC ergibt die Titelverbindung, die gemäß HPLC zu etwa 80 % rein ist.

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO) 9,1 (5H, bs+d), 8,22 (2H, s+d), 7,90 (1H, d), 7,74 (1H, t), 7,35 (5H, m), 7,10 (4H, Abq), 5,35 (1H, q), 4,50 (2H, s), 3,70 (2H, m), 2,25 (3H, s), MS TOF 389 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,79 min.

## Verschiedene Beispiele

### Beispiel 151

#### N-(3-Amidinobenzoyl)-2-amino-2(R)-phenylethoxycarbonyl-4-methylanilin

**[0116]** Zu einer Lösung aus Boc-(R)-Phenylglycinol (500 mg, 3,65 mmol) in DMF (20 ml) wird 4-Methylphenylisocyanat (500  $\mu\text{l}$ , 4,0 mmol) gegeben und das Gemisch wird vor dem Stehen bei Raumtemperatur über Nacht auf 50°C erwärmt. Eine Verdünnung mit Ethylacetat und Waschen mit gesättigtem Natriumbicarbonat ergibt nach dem Trocknen (Magnesiumsulfat) und Verdampfen des Lösemittels das rohe Zwischenprodukt, das durch Blitzchromatographie (Silicagel, EtOAc 0-20 % in DCM) gereinigt wird.

**[0117]** Eine Schutzgruppenabspaltung des Amins wird unter Verwendung von 50 % TFA in DCM (30 min), Verdampfen des Lösemittels unter verringertem Druck, Lösen in DCM, Waschen mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Trocknen (Magnesiumsulfat) und Eindampfen ausgeführt.

**[0118]** Eine Kupplung des Thiazolzwischenprodukts an m-Benzamidin wird unter Verwendung des Standardverfahrens 4 unter Bildung von N-(3-Amidinobenzoyl)-2-amino-2(R)-phenylethoxycarbonyl-4-methylanilin ausgeführt.

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO) 8,2 (2H, m), 7,90 (1H, d), 7,72 (1H, t), 7,44 (2H, d), 7,35 (5H, m), 7,08 (2H, d), 5,35 (1H, m), 4,33 (2H, m), 2,25 (3H, s), MS TOF 417 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,54 min.

### Beispiel 152

#### 3-Amidinobenzyl-D-phenylglycin-cis/trans-4-aminomethylcyclohexylmethylamid

**[0119]** Bis-1,4-aminomethylcyclohexan-2-chlortritylharz (0,2 mmol) (hergestellt durch Verfahren 1) wird mit Fmoc-D-Phenylglycin (0,5 mmol, 187 mg), DMF (2,5 ml), TBTU in DMF (1,25 ml einer 450 mM Lösung) und DIPEA in DMF (1,25 ml einer 900 mM Lösung) behandelt. Das Gemisch wird mit Stickstoff für 2 Stunden gerührt. Die Schutzgruppenabspaltung und das Waschen erfolgen wie in Verfahren 1 beschrieben. Das Harz wird dann mit 3-Cyanobenzaldehyd (0,5 mmol, 66 mg) in DMF über Nacht gerührt. Das Harz wird mit DMF gewaschen und dann mit trockenem THF, um das ganze DMF zu entfernen. Natriumcyanoborhydrid (1 mmol, 63 mg) in THF und Essigsäure (100  $\mu\text{l}$ ) werden dann zum Harz gegeben und für 4 Stunden gerührt. Das Harz wird dann mit THF, dem DMF und schließlich DCM gewaschen. Das Harz wird mit TFA für 30 Minuten behandelt, worin 5 % TES enthalten sind. Das Harz wird dann abfiltriert und die TFA wird unter Hochvakuum unter Bildung des trockenen Produkts verdampft. Das Produkt wird dann in gesättigtem Chlorwasserstoffgas in Ethanol (20 ml) über Nacht aufgenommen. Das Ethanol wird dann verdampft und das Produkt wird mit gesättigtem Ammoniakgas in Ethanol (20 ml) über Nacht behandelt. Das Ethanol wird dann verdampft und das Produkt wird durch präparative HPLC gereinigt.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) Gemisch aus Cyclohexyl cis- und trans-Isomeren 7,85 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,66 (1H, t), 7,50 (5H, m), 4,97 (1H, s), 4,22 (2H, s), 3,00 (2H, m), 2,78 (2H, m), 1,48 (7H, m), 0,86 (3H, m) MS TOF 407 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,78 min.

## Beispiel 153

## 4-Methylphenylacetyl-L-phenylglycin-3-amidinoanilid

**[0120]** Boc-L-phenylglycin (0,6 mmol, 150 mg), HATU (0,6 mmol, 230 mg) und DIPEA (1,2 mmol, 220 µl) werden in DMF (5 ml) gelöst und für 15 Minuten gerührt. 3-Aminobenzonitril (0,6 mmol, 70 mg) wird zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Das DMF wird dann verdampft und das Gemisch wird in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser, Natriumcarbonatlösung, Wasser / 10 % Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen. Das Ethylacetat wird unter Bildung des Produkts Boc-L-Phenylglycin-3-cyanoanilid verdampft. Das Produkt wird mit TFA (50 ml) für 30 Minuten behandelt. Das TFA wird zur Trockne eingedampft. m-Tolylessigsäure (0,7 mmol, 100 mg), HATU (0,7 mmol, 250 mg) und DIPEA (1,4 mmol, 250 µl) werden in DMF (5 ml) gelöst und für 15 Minuten gerührt. Dies wird dann zum obigen Produkt mit DIPEA (0,6 mmol, 110 µl) gegeben und über Nacht gerührt. Das DMF wird verdampft und das Gemisch wird in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und wie oben gewaschen. Das Ethylacetat wird dann verdampft und das Produkt wird mit Chlorwasserstoffgas in Ethanol und Ammoniakgas in Ethanol wie oben behandelt. Das Produkt wird durch präparative HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub>-MeOH) 8,23 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,72 (7H, m), 7,44 (1H, t), 7,29 (3H, m), 5,75 (1H, m), 3,80 (2H, s), 2,50 (3H, s), MS TOF 401 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,59 min.

**[0121]** Die Verbindungen werden durch Verfahren 4 synthetisiert:

## Beispiel 154

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-nitrophenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,20 (1H, s), 8,05 (3H, m), 7,85 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,40 (5H, m), 6,82 (2H, d), 6,05 (1H, s), 3,75 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (3H, m), 3,30 (1H, m), 2,85 (1H, m), MS TOF 486 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,65 min.

## Beispiel 155

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-aminophenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,00 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,20 (5H, m), 6,95 (2H, d), 6,70 (2H, d), 5,85 (1H, s), 3,55 (1H, m), 3,30 (1H, m), 2,95 (3H, m), 2,80 (1H, m), 2,40 (1H, m), MS TOF 458 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,57 min.

## Beispiel 156

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-fluorphenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,45 (5H, m), 7,10 (4H, m), 6,20 (1H, s), 3,90 (3H, m), 3,70 (1H, m), 3,35 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,65 (1H, m), MS TOF 460 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,88 min.

## Beispiel 157

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-pyridyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,05 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,90 (2H, d), 7,80 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,30 (5H, m), 6,80 (2H, d), 6,00 (1H, s), 3,70 (3H, m), 3,50 (3H, m), 3,40 (1H, m), 3,15 (1H, m), MS TOF 444 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,54 min.

## Beispiel 158

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(2'-pyridyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8,30 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,10 (1H, m), 7,95 (2H, m), 7,75 (1H, t), 7,50 (5H, m), 7,30 (2H, d), 7,15 (1H, t), 6,20 (1H, s), 3,95 (3H, m), 3,75 (4H, m), 3,40 (1H, m), MS TOF 444 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 2, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,67 min.

## Beispiel 159

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-benzylpiperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,15 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,40 (10H, m), 6,05 (1H, s), 4,20 (2H, s), 3,20 (8H, v, breites m), MS TOF 457 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,52 min.

## Beispiel 160

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(3-chlorphenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,17 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,42 (5H, m), 7,15 (1H, m), 6,80 (3H, m), 6,08 (1H, s), 3,85 (1H, m), 3,55 (3H, m), 3,25 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,40 (1H, m), MS TOF 477 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 15,39 min.

## Beispiel 161

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(2-chlorphenyl)piperazinamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,15 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,42 (5H, m), 7,20 (1H, m), 6,95 (3H, m), 6,05 (1H, s), 3,80 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,40 (1H, m), MS TOF 477 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 15,02 min.

## Beispiel 162

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycintetrahydroisochinolin-2-amid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,25 (2H, m), 7,15 (3H, m), 6,90 (4H, m), 6,00 (1H, s), 4,45 (2H, m), 3,45 (2H, m), 2,55 (2H, m), MS TOF 413 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,92 min.

## Beispiel 163

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyln-N-benzylglycinethylester

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,15 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,70 (1H, t), 7,35 (10H, m), 6,10 (1H, s), 4,65 (2H, m), 4,45 (2H, m), 4,05 (2H, m), 1,15 (3H, m), MS TOF 473 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,32 min.

## Beispiel 164

## 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycinyln-1,2,3,4-DL-tetrahydroisochinolin-3-dimethylamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) Isomeregemisch, Hauptisomer angegeben, 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,70 – 7,00 (9H, m), 6,35 (1H, s), 5,20 (1H, m), 4,65 (2H, m), 3,15 (2H, m, verdeckt durch Lösemittel), 3,00 (6H, d), MS TOF 484 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,81 min.

**[0122]** Durch Verfahren 7 synthetisierte Verbindungen

## Beispiel 165

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-(methyl)benzoat

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,75 (1H, t), 7,50 (2H, d), 7,34 (5H, m), 5,55 (1H, q), 4,55 (2H, d), 3,35 (3H, s), MS TOF 402 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,87 min.

## Beispiel 166

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-dimethylaminobenzoat

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,75 (2H, d), 7,65 (1H, t), 7,45 (2H, d), 7,35 (3H, m), 6,70 (2H, d), 5,50 (1H, m), 4,55 (2H, m), 1,95 (6H, s), MS TOF 431 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,11 min.

## Beispiel 167

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-aminosulfonylbenzoat

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,15 (1H, s), 8,05 (3H, m), 7,90 (3H, m), 7,65 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,35 (3H, m), 5,50 (1H, m), 4,65 (2H, d), MS TOF 467 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 9,80 min.

## Beispiel 168

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethylbenzoat

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,80 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,55-7,00 (9H, m), 5,45 (1H, m), 4,55 (2H, m), MS TOF 387 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,85 min.

## Beispiel 169

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-acetoxybenzoat

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,00 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,75 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,35 (2H, d), 7,20 (3H, m), 7,00, (2H, d), 5,35 (1H, m), 4,55 (2H, m), 2,10 (3H, s), MS TOF 446 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,54 min.

## Beispiel 170

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-isopropylbenzoat

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,75 (2H, d), 7,55 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,25 (5H, m), 5,45 (1H, m), 4,55 (2H, m), 2,85 (1H, m), 1,10 (6H, d), MS TOF 430 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,43 min.

## Beispiel 171

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-hydroxybenzoat

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,15 (1H, s), 8,05 (3H, m), 7,85 (1H, d), 8,80 (2H, d), 7,65 (1H, t), 7,40 (5H, m), 6,80 (2H, d), 5,50 (1H, m), 4,55 (2H, d), MS TOF 404 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,05 min.

**[0123]** Die folgenden Verbindungen werden durch Verfahren 4 synthetisiert und wie in Beispiel 89 aufgearbeitet:

## Beispiel 172

## 2-Amino-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycinbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,30 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,75 (2H, d), 7,45 (8H, m), 7,05 (1H, d), 5,95 (1H, s), 4,55 (2H, s), MS TOF 402 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,55 min.

## Beispiel 173

## 2-Amino-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycin-2-methylbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,15 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,60 (2H, d), 7,30 (7H, m), 6,90 (1H, d), 5,80 (1H, s), 4,30 (2H, s), 2,25 (3H, s), MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,07 min.

## Beispiel 174

## 2-Amino-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycin-3-methylbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,15 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,35 (4H, m), 7,15 (1H, m), 6,95 (2H, m), 6,80 (1H, d), 5,70 (1H, s), 4,30 (2H, s), 2,25 (3H, s), MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,94 min.

## Beispiel 175

2-Amino-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycin-R- $\alpha$ -methylbenzylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,15 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,35 (5H, m), 7,15 (1H, m), 6,95 (2H, m), 6,80 (1H, d), 5,70 (1H, s), 5,00 (1H, m), 1,45 (3H, d), MS TOF 416 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,58 min.

## Beispiel 176

## 2-Amino-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycin-1-naphthylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,00 (1H, s), 7,85 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,40 (4H, m), 7,25 (5H, m), 6,70 (1H, d), 5,60 (1H, s), 4,65 (2H, s), MS TOF 452 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,17 min.

## Beispiel 177

## 2-Amino-5-amidino-benzoyl-D-phenylglycin-2-methylcyclohexylamid

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,00 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,25 (4H, m), 6,70 (1H, d), 5,55 (1H, s), 3,20 (1H, m), 1,7-0,7 (9H, breites dm) 0,70 (3H, d), MS TOF 408 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,95 min.

**[0124]** Durch das Verfahren 12 synthetisierte Verbindungen

## Beispiel 178

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-methoxybenzamid

**[0125]** Typischerweise wird Boc-(R)-1,2-Diamino-1-phenylethan durch das Verfahren von P. O'Brien et al. J. Med. Chem. 37 (1994) 12, 1810-1822 hergestellt. Die freie Aminogruppe wird mit einem Säurechlorid oder einer aktivierten Säure umgesetzt, wobei alle Kupplungen (Minimum 120 Minuten) in DMF ausgeführt werden. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wird die Abspaltung der Boc Gruppe mit TFA erreicht. Andere Säuresubstituenten werden als HOBt oder HOAt Ester entweder durch Aktivierung mit HBTU / HATU, EDC oder DIPCI mit oder ohne Boc Schutz der Aminogruppen angefügt. Die Endprodukte werden durch präparative Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

**[0126]** Boc-(R)-1,2-Diamino-1-phenylethan (2 g) wird in DCM (80 ml) gelöst und Toluoylchlorid (1,2 ml) und TEA (1,1 ml) werden zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das Gemisch wird dann mit 2 M Natriumhydroxidlösung, Wasser, 5 % Chlorwasserstoffsäure und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird dann aus Hexan umkristallisiert, in DCM (50 ml) gelöst und für 2 Stunden mit TFA behandelt. Das Lösemittel wird eingedampft und der Feststoff wird mit Diethylether behandelt. Die Kupplung an m-Benzamidin erfolgt wie in Verfahren 4.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,75 (3H, m), 7,35 (5H, m), 6,90 (2H, d), 5,35 (1H,

m), 3,80 (3H, s), 3,70 (2H, m), MS TOF 417 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,31 min.

## Beispiel 179

## R-2-[[N-(3-Amidino)benzoyl]amino]-2-phenylethyl-4-methylbenzamid

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,35 (5H, m), 7,20 (2H, d), 5,30 (1H, m), 3,75 (2H, m), 2,30 (3H, s), MS TOF 401 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,58 min.

**[0127]** Durch verschiedene Verfahren synthetisierte Verbindungen

## Beispiel 180

## 3-Amidinobenzoyl-DL-(4-methoxycarbonyl) phenylglycin-4-methylbenzylamin

**[0128]** D,L-4-Carboxyphenylglycin wird aus 4-Cyanobenzaldehyd durch ein Verfahren hergestellt, das von B.P. Clark et al., Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, 7, 2777-2780 beschrieben ist.

**[0129]** D,L-4-Carboxyphenylglycin (600 mg) wird in Methanol (30 ml) bei 0°C suspendiert, das mit Chlorwasserstoffgas gesättigt ist und bei Raumtemperatur stengelassen. Das Reaktionsgemisch wird dann unter veringertem Druck zur Trockne eingedampft, in Methanol resuspendiert und weitere zweimal eingedampft und der Feststoff wird mit Ether behandelt, filtriert und unter Bildung von D,L-4-Methoxycarbonylphenylglycinmethylester NCl-Salz mit 620 mg getrocknet.

**[0130]** D,L-4-Methoxycarbonylphenylglycinmethylester HCl Salz (600 mg) wird mit Di-t-Butyldicarbonat in Dioxan / wässrigem Natriumbicarbonat umgesetzt, wobei man nach einer Extraktion mit Ethylacetat und einer Blitzchromatographie (SiO<sub>2</sub> Hexan / Ethylacetat) 590 mg an D,L-Boc-4-Methoxycarbonylphenylglycinmethylester erhält.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,78 (2H, d), 7,20 (2H, d), 5,61 (1H, breites d), 5,13 (1H, breites d), 3,63 (3H, s), 3,44 (3H, s), 1,16 (9H, s).

**[0131]** D,L-Boc-4-Methoxycarbonylphenylglycinmethylester (400 mg) wird in 10 ml THF gelöst und mit einer Lösung aus 64 mg Lithiumhydroxidmonohydrat in 1 ml Wasser behandelt und das Gemisch wird für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2 M Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Lösung wird zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Eine Eindampfung des Lösemittel und eine Reinigung durch Blitzchromatographie ergibt 282 mg D,L-Boc-4-Methoxycarbonylphenylglycin.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,0 (1H, breites d), 7,78 (2H, d), 7,20 (2H, d), 5,13 (1H, breites d), 3,80 (3H, s), 1,13 (9H, s).

**[0132]** D,L-Boc-4-Methoxycarbonylphenylglycin wird mit 4-Methylphenylbenzylamin mittels TBTU / DIPEA / DMF auf gewöhnliche Weise unter Bildung von D,L-(4-Methoxycarbonyl)phenylglycin-4-methylphenylbenzylamid gekuppelt.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,93 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,02 (2H, d), 6,93 (2H, d), 5,78 (2H, m), 5,08 (1H, breites s), 4,30 (2H, m), 3,86 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,30 (9H, s).

**[0133]** D,L-(4-Methoxycarbonyl)phenylglycin-4-methylphenylbenzylamid wird mittels TFA / DCM von den Schutzgruppen befreit und mit m-Benzamidincarbonsäure-TFA-Salz wie in Verfahren 4 gekuppelt.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,40 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,10 (3H, m), 7,80 (3H, m), 7,20 (4H, s), 6,00 (1H, s), 4,35 (2H, s), 4,00 (3H, s), 2,40 (3H, s), MS TOF 459 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,88 min.

## Beispiel 181

## 3-(Trimethylacetyloxomethylcarboxylamidino)-benzoyl-D-phenylglycin-4-(4-chlorphenyl)piperazinamid

**[0134]** Trimethylacetyloxomethylcarboxylchloridat wird durch die von Folkmann und Lund, Synthesis, 1990, 1159 beschriebenen Verfahren hergestellt und mit 3-Amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-chlorphenyl)piperazinamid (Beispiel 116) in Acetonitril / wässrigem Natriumbicarbonat umgesetzt, wobei man nach einer Blitz-

chromatographie (SiO<sub>2</sub> – DCM / Ethylacetat) Trimethylacetyloxymethylcarbonyl-3-amidinobenzoyl-D-phenylglycin-4-(4'-chlorphenyl)piperazinamid erhält.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 8,35 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,55 (2H, m), 7,40 (3H, m), 7,20 (2H, d), 6,80 (2H, d), 6,05 (1H, s), 5,75 (2H, s), 3,75 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,45 (3H, m), 3,30 (1H, m), 2,85 (1H, m), 1,20 (9H, s), MS TOF keine (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,30 min,

## Beispiel 182

## R-3-Amidino-{2-(4-benzylpiperidin-1-yl)}-1-phenylethylbenzamid

**[0135]** Boc-D-Phenylglycin-OH wird an 4-Benzylpiperidin wie in Verfahren 4 an 4-Benzylpiperidin gekuppelt und die Boc Gruppe wird mit TFA entfernt. Das Produkt wird in trockenem THF gelöst und zu LiAlH<sub>4</sub> (1,2 Äqu.), das in trockenem THF (15 ml) suspendiert ist, unter Stickstoff tropfenweise gegeben und unter Stickstoff für 20 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Umsetzung sorgfältig mit Wasser verdünnt, auf pH 1 (HCl) angesäuert und mit EtOAc gewaschen. Die wässrige Lösung wird auf pH 10 (festes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) basisch gemacht, dann mit EtOAc extrahiert, um ein Produkt zu erhalten, das wie in Verfahren 4 weiter aufgearbeitet wird.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 8,25 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, t) 7,55-7,10 (10H, m), 5,60 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,30 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,80 (3H, m), 1,50 (2H, m), MS TOF 441 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,34 min.

## Beispiel 183

## 3-(Benzylloxycarbonylamidino)-benzoyl-D-phenylglycin-4-(4-chlorphenyl) piperazinamid

**[0136]** Die Verbindung von Beispiel 116 wird in DCM und DIPEA (2,2 Äqu.) gelöst, dann wird Benzylchlorformiat (1,1 Äqu.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, dann auf Silicagel 60 chromatographiert und mit 65 % EtOAc / Hexan unter Bildung des reinen Produkts eluiert.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,45 (5H, m), 7,20 (2H, d), 6,80 (2H, d), 6,10 (1H, s), 5,20 (2H, s), 3,80 (1H, m), 3,60 (3H, m), 3,20 (2H, m), 2,95 (1H, m), 2,50 (1H, m), MS TOF 611 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 13,15 min.

## Beispiel 184

## 3-(tert-Butyloxycarbonylamidino)-benzoyl-D-phenylglycin-4-(4-chlorphenyl)piperazinamid

**[0137]** Die Verbindung von Beispiel 116 wird in Dioxan und NaHCO<sub>3</sub> (2,2 Äqu.) gelöst, Di-tert-butylidicarbonat (1,1 Äqu.) wird zugegeben und bei Raumtemperatur für 1 Woche gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat extrahiert und zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird auf Silicagel 60 chromatographiert, wobei mit 75 % EtOAc / Hexan unter Bildung des reinen Produkts eluiert wird.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,55 (1H, t), 7,45 (5H, m), 7,15 (2H, d), 6,80 (2H, d), 6,10 (1H, s), 3,85 (3H, m), 3,60 (1H, m), 3,10 (2H, m), 2,90 (1H, m), 2,50 (1H, m), 1,45 (9H, s), MS TOF 577 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 1, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 12,72 min.

## Beispiel 185

## 3-(Acetylamidino)-benzoyl-D-phenylglycin-4-(4-chlorphenyl) piperazinamid

**[0138]** Die Verbindung von Beispiel 116 wird in Dichlormethan gelöst und DIPEA (2,2 Äqu.) wird zugegeben. Acetylchlorid (1,1 Äqu.) wird zugegeben und bei Raumtemperatur für 45 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser gewaschen und auf Silicagel 60 chromatographiert, wobei mit EtOAc eluiert wird. Das Produkt wird weiter durch präparative HPLC gereinigt.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8,25 (1H, s), 8,05 (2H, m), 7,65 (1H, t), 7,45 (5H, m), 7,25 (2H, d), 6,85 (2H, d), 6,15 (1H, s), 3,65 (3H, m), 3,60 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,40 (3H, s), MS TOF 519 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,53 min.

## Beispiel 186

(R)-O-(3-Amidinobenzyl)-N-(4-methylbenzyl)mandelamid

(R)-O-(3-Cyanobenzyl)mandelsäure

**[0139]** (R)-Mandelsäure (91 g, 6,57 mmol) wird in THF (15 ml) gelöst und portionsweise mit Natriumhydrid (60 % G/G, 0,798 g, 19,7 mmol) behandelt. Die weiße Suspension wird auf Rückfluss erhitzt und tropfenweise mit 3-Cyanobenzylbromid (1,93 g, 9,86 mmol) in THF (20 ml) über 5 Minuten behandelt. Das Gemisch wird für 2 Tage am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und mit Wasser (100 ml) behandelt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether gewaschen und dann mit 10 % HCl Lösung auf pH 1 angesäuert. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung des Produkts (1,5 g) als Gummi eingedampft. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7,70 (3H, m), 7,40 (6H, m), 5,00 (1H, s), 4,65 (2H, m).

(R)-O-(3-Cyanobenzyl)-N-(4-methylbenzyl)mandelamid

**[0140]** HOAt (0,27 g, 1,96 mmol) und DBU (0,3 g, 1,96 mmol) werden in DMF (8 ml) gelöst und auf Eis gekühlt. EDC (0,38 g, 1,96 mmol) wird in 3 Portionen zugegeben und für 10 Minuten gerührt. Zu diesem Gemisch wird (R)-O-(3-Cyanobenzyl)mandelsäure (0,5 g, 1,87 mmol) in DMF (2 ml) gegeben und das Gemisch kann sich für 5 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. 4-Methylbenzylamin (0,23 g, 1,96 mmol) wird dann in einer Portion zugegeben. Das Gemisch wird für 1 Stunde gerührt. Die Umsetzung wird mit Wasser (100 ml) gestoppt und mit 2 M Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Das Produkt wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit verdünnter (5 %) Lithiumbromidlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung eines Gummi (0,58 g) eingedampft. Das Rohprodukt wird auf Silicagel unter Elution mit 35 % Ethylacetat in Hexan chromatographiert. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,50 (2H, m), 7,30 (6H, m), 7,05 (4H, s), 6,90 (1H, m), 4,80 (1H, s), 4,55 (2H, m), 4,35 (2H, s), 2,25 (3H, s).

(R)-O-(3-Amidinobenzyl)-N-(4-methylbenzyl)mandelamid

**[0141]** (R)-O-(3-Cyanobenzyl)-N-(4-methylbenzyl)mandelamid (0,16 g) wird in Ethanol (10 ml) gelöst und mit Chlorwasserstoffgas für 30 Minuten behandelt. Das Gemisch wird dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne eingedampft und erneut in Ethanol (10 ml) gelöst. Das Gemisch wird dann mit Ammoniakgas für 5 Minuten behandelt und wird über Nacht stehengelassen. Das Gemisch wird eingedampft und das Produkt wird durch präparative HPLC gereinigt. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,65 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,30 (7H, m), 7,00 (4H, s), 4,80 (1H, s), 4,55 (2H, m), 4,35 (2H, s), 2,25 (3H, s), MS TOF 387 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 11,24 min.

## Beispiel 187

2-(3-Amidinobenzoyl)-1-(3-phenylpropanoyl)-1-phenylhydrazin

1-(3-Phenylpropanoyl)-1-phenylhydrazin

**[0142]** 2-tert-Butoxycarbonyl-1-phenylhydrazin (1,3 g) wird in Pyridin (6 ml) gelöst und mit 3-Phenylpropanoylchlorid (0,75 ml) behandelt. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Das Pyridin wird dann durch Eindampfen entfernt und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit 10 % Chlorwasserstoffsäure, gesättigter Natriumcarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen. Die Ethylacetatfraktion wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird auf Silicagel unter Elution mit 5-25 % Ethylacetat in Hexan chromatographiert. Das gereinigte Produkt wird in DCM gelöst und mit TFA vor der Kupplung an m-Benzamidin durch das Verfahren 4 behandelt. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,35 (5H, m), 7,10 (5H, m), 6,15 (1H, s), 2,60 (4H, m), MS TOF 388 (M+1)<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 10,75 min.

## Beispiel 188

3-[[R]-N-(3-Amidinobenzamido)-1-phenyl]methyl-5-benzyl-1,2,4-triazol

**[0143]** EDC (1,6 g) wird in DMF (20 ml) gelöst und mit HOAt (1,16 g) in DMF (10 ml) behandelt und für 10

Minuten gerührt. DIPEA (1,46 ml) wird dann zugegeben und das Rühren wird für weitere 15 Minuten fortgesetzt. Boc-D-Phenylglycin (2 g) in DMF (10 ml) wird dann tropfenweise zugegeben und das Rühren wird für weitere 25 Minuten fortgesetzt. 1 M Hydrazin in THF (84 ml) wird dann zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Die Lösemittel werden dann verdampft und der Rückstand wird mit Wasser (100 ml) behandelt, mit 2 M Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung eines gelben Feststoffs eingedampft (1,38 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,20 (5H, s), 5,55 (1H, s), 1,25 (9H, s).

**[0144]** Das obige Produkt (0,3 g, 1,13 mmol) wird in Ethanol (6 ml) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung aus Benzylethylimidathydrochlorid in Ethanol (3 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wird für 30 Minuten gerührt. Das Lösemittel wird dann eingedampft und der Rückstand wird mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung behandelt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter Bildung eines gelben Gummi eingedampft (0,43 g).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,30 (10H, m), 5,80 (1H, s), 3,50 (2H, m), 1,45 (9H, s).

**[0145]** Das obige Rohprodukt (0,43 g, 1,12 mmol) wird in Xylol (60 ml) mit para-Toluolsulfonsäure (katalytisch) gelöst und für 1 Tag auf 160°C erhitzt. Das Xylol wird unter Vakuum entfernt und das Triazol (0,35 g) wird ohne weitere Reinigung verwendet.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,20 (10H, m), 5,70 (1H, s), 4,00 (2H, m), 1,30 (9H, s).

**[0146]** Das obige Produkt wird mit TFA behandelt und durch Verfahren 4 an m-Benzamidin gekuppelt.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,20 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,20 (10H, m), 6,50 (1H, s), 4,10 (2H, s), MS TOF 411 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>, HPLC (Jupiter 5 C18, Gradient 3, Wasser / Acetonitril / TFA) Rt 14,38 min.

#### Literaturstellen:

- (1) (a) Bucherer, N. T. Steiner W, J. Prakt. Chem. 1934, 140, 291-316.
- (b) Greene T. W. Wuts P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, (John Wiley und Sons, Inc, 1991) 318-319 und hierin angegebene Literaturstellen.
- (c) Bolin D. R., Sytwu I., Humiec F., Meienhofer J. Int. J. Peptide Protein Res. 1989, 33, 353-359.
- (2) Shearer, B. G. Oplinger, J. A. Lee, S. Tet. Letts. 38 (2), 179-182 (1997)
- (3) Chandrakumar, N. S. Synthetic Comms. 26 (14), 2613-2616 (1996)
- (4) Bundle et. al. J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1985, 2247.

#### Testprotokolle

#### Enzymhemmtests:

**[0147]** Die Enzymtests werden bei Raumtemperatur in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,4 gemäß dem Verfahren von Tapparelli et al (J. Biol. Chem. 1993, 268, 4734-4741). Gereinigter Humanfaktor Xa, Trypsin, Thrombin und Plasmin werden von Alexis Corporation, Nottingham, UK bezogen. Urokinase wird von Calbiochem, Nottingham, UK bezogen. Chromogene Substrate für diese Enzyme, nämlich Pefachrome-FXA, Pefachrome-TRY, Pefachrome-TH, Pefachrome-PL und Pefachrome-UK werden von Pentapharm AG, Basel, Schweiz bezogen. Das Produkt (p-Nitroanilin) wird durch eine Absorption bei 405 nm in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen mittels eines Dynatech MR5000 Lesegeräts quantifiziert (Dynex Ltd., Billingshurst, UK).  $K_m$  und  $K_i$  werden mittels SAS PROC NLIN (SAS Institute, Cary, NC, USA, Version 6.11) berechnet, die  $K_m$  Werte werden mit 100,9  $\mu\text{M}$  für Faktor Xa / Pefachrome-FXA und 81,6  $\mu\text{M}$  für Trypsin / Pefachrome-TRY bestimmt. Die Inhibitorstammlösungen werden mit 40 mM in  $\text{Me}_2\text{SO}$  hergestellt und bei 500  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$  und 5  $\mu\text{M}$  getestet. Die Genauigkeit der  $K_i$  Messungen wird durch den Vergleich mit  $K_i$  Werten von bekannten Inhibitoren von Faktor Xa und Trypsin bestätigt.

**[0148]** In Übereinstimmung mit veröffentlichten Daten, hemmt Benzamidin den Faktor Xa, Trypsin, Thrombin, Plasmin und Urokinase mit  $K_i$  Werten von jeweils 155  $\mu\text{M}$ , 21  $\mu\text{M}$ , 330  $\mu\text{M}$ , 200 nM und 100 nM. NAPAP hemmt Thrombin mit einem  $K_i$  Wert von 3 nM. Die Verbindungen der Erfindung haben eine Aktivität in diesen Tests.

#### Antithrombotische Aktivität

**[0149]** Das Testmaterial (Faktor Xa Inhibitor) wird entweder intravenös, intraperitoneal oder oral an eine Grup-

pe von Ratten für das Experiment verabreicht. Eine zweite Gruppe erhält den Träger (Kochsalzlösung) nur als Kontrolle und eine dritte Gruppe von Tieren erhält ein Standardantithrombotikum (subkutanes niedermolekulares Heparin) als Positivkontrolle.

**[0150]** Um das Experiment auszuführen werden männliche Sprague-Dawley Ratten (Gewicht von 250 – 400 g) durch Inhalation von Isofluran mit der Zugabe von Sauerstoff und Stickstoffmonoxid betäubt. Die linke oder rechte Femoralvene wird sorgfältig freigelegt und von der Femoralarterie und dem Nervus saphenus isoliert. Nach der Entfernung von Bindegewebe wird eine Kanüle, die physiologische Kochsalzlösung enthält, in die Femoralvene eingeführt.

**[0151]** Ein Segment jeweils der linken und rechten Jugularvene wird freigelegt und vom umgebenden Bindegewebe befreit. Jedes Segment besteht aus dem Abschnitt der Vene zwischen der Austrittsstelle aus dem Thorax bis zur ersten Hauptverzweigung des Gefäßes.

**[0152]** Zum gewünschten Zeitpunkt nach der Verabreichung des Testmaterials oder Trägers wird eine Bolusinjektion des "deaktivierten" Humanserums (1,32 ml/kg) über weniger als 30 Sekunden durch die Kanüle in der Femoralvene verabreicht. Zwei Minuten nach der Thombusprovokation werden beide Jugularvenensegmente an beiden Enden ligiert und in situ belassen, damit sich die Thromben bilden können.

**[0153]** Nach 10 Minuten werden beide Jugularsegmente sorgfältig herausgeschnitten und in eine Petrischale gegeben, die 0,9 % Kochsalzlösung enthält. Eine Blutprobe (1,8 ml Blut + 0,2 ml 3,8 % Natriumcitrat) wird durch eine kardiale Punktion erhalten und das Tier wird durch eine Überdosis Expiral (Natriumpentobarbiton) getötet, das intravenös über die Kanüle in der Femoralvene oder durch kardiale Punktion verabreicht wird. Die 2 Segmente der Jugularvene werden sorgfältig der Länge nach aufgeschnitten, um das Lumen freizulegen und den Gefäßinhalt in die Kochsalzlösung zu entleeren. Die Gewebe werden auf das Vorkommen von Thromben untersucht, die sich entwickelt haben, und demnach bewertet.

#### Thrombusbewertung:

- 0 = kein Thrombus
- 1 = Einer oder mehrere kleine Thromben
- 2 = Mehrere große Thromben
- 3 = Großer Thrombus, der das Gefäß verschließt

**[0154]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben in diesen Tests eine signifikante antithrombotische Aktivität.

#### Protokoll für den partiellen Thromboplastinzeittest

**[0155]** Venöses Blut wird in 3,2 % (0,109 mol) Trinatriumcitratvakutainerröhrchen mit 1 Volumen Antikoagulans und 9 Teilen Blut gesammelt.

**[0156]** Die Blutzellen werden durch Zentrifugation bei  $700 \times g$  für 10 Minuten unter Bildung des Plasmas abgetrennt, das bei  $-70^{\circ}\text{C}$  eingefroren wird, bis es benötigt wird.

**[0157]** Um den Test auszuführen werden 100  $\mu\text{l}$  Plasma in ein Glasröhrchen pipettiert, 1  $\mu\text{l}$  Testverbindung in DMSO wird zugegeben und kann sich über 2 Minuten auf  $37^{\circ}\text{C}$  erwärmen.

**[0158]** 100  $\mu\text{l}$  warmes ( $37^{\circ}\text{C}$ ) Manchesterreagenz (Gewebethromboplastin) (Helena Biosciences, UK) wird zugegeben und kann sich für 60 Sekunden äquilibrieren.

**[0159]** 100  $\mu\text{l}$  warme ( $37^{\circ}\text{C}$ ) 25 mM Calciumchloridlösung wird zugegeben, um die Gerinnung zu initiieren.

**[0160]** Das Teströhrchen wird dreimal alle 5 Sekunden um einen Winkel von  $90^{\circ}$  gekippt, um die Reagenzien zu mischen und die Zeit bis zur Gerinnselbildung wird gemessen.

**[0161]** Die Daten aus einer Reihe an Beobachtungen und Testverbindungskonzentrationen werden durch ein statistisches SAS Analyseprogramm analysiert und es wird eine CT2 (Konzentration, die zur Verdopplung der Gerinnungszeit erforderlich ist) für jede Verbindung berechnet.

**[0162]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen verlängern signifikant die partielle Thromboplastinzeit.

Protokoll für den durch Kaolin aktivierten partiellen Thromboplastinzeittest

**[0163]** Venöses Blut wird in 3,2 % (0,109 M) Trinatriumcitrat-Vakutaineröhrchen mit 1 Volumen Antikoagulans auf 9 Volumina Blut gesammelt.

**[0164]** Die Blutzellen werden durch Zentrifugation bei  $700 \times g$  für 10 Minuten unter Bildung des Plasmas

**[0165]** abgetrennt, das bei  $-70^{\circ}\text{C}$  eingefroren wird, bis es benötigt wird.

**[0166]** Um den Test auszuführen werden 100  $\mu\text{l}$  Plasma in ein Glasröhrchen pipettiert, 1  $\mu\text{l}$  Testverbindung in DMSO wird zugegeben und kann sich über 2 Minuten auf  $37^{\circ}\text{C}$  erwärmen.

**[0167]** 100  $\mu\text{l}$  APTT Reagenz, das in Owren Puffer resuspendiert ist (Thrombosis Reference Centre University of Manchester, Withington Hospital, Manchester) werden zugegeben, gründlich gemischt und es werden 100  $\mu\text{l}$  vorgewärmte Kaolinsuspension in Owren Puffer zugegeben.

**[0168]** Dieses Gemisch wird für 10 Minuten bei  $37^{\circ}\text{C}$  mit regelmäßigem Mischen durch Kippen um einen  $90^{\circ}$  Winkel dreimal nacheinander in Intervallen von 1 Minute, um das Kaolin in Suspension zu halten, inkubiert.

**[0169]** Nach 10 Minuten werden 100  $\mu\text{l}$  an 25 mM Calciumchloridlösung zugegeben, die Suspension wird durch Mischen wie oben redispergiert und die Zeit bis zur Gerinnungsbildung wird aufgezeichnet.

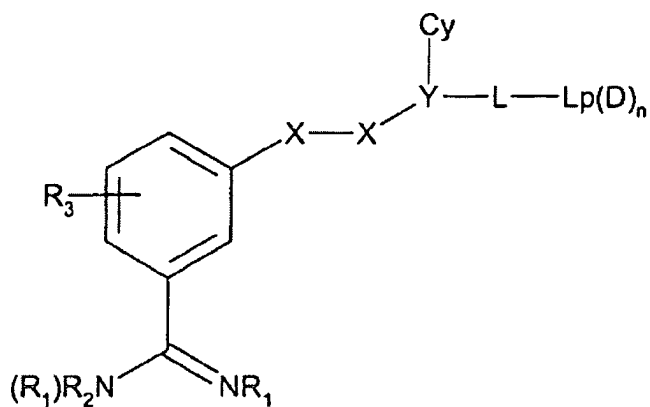
**[0170]** Die Daten aus einer Reihe an Beobachtungen und Testverbindungskonzentrationen werden durch ein statistisches SAS Analyseprogramm analysiert und es wird eine CT2 (Konzentration, die zur Verdopplung der Gerinnungszeit erforderlich ist) für jede Verbindung berechnet.

Tabelle 1: Biologische Daten für ausgewählte Beispiele

Bsp. Nr.	FXa pKi	Thrombin pKi	Trypsin pKi	APTT CT2 $\mu\text{M}$	PT CT2 $\mu\text{M}$
84	7,98	5,04	5,61	5,8	1,9
89	7,85	5,99	6,61	NT	NT
63	7,80	5,96	6,54	NT	3,7
87	7,62	5,10	5,89	14	4,2
33	7,50	6,14	6,39	NT	7,1
32	7,39	6,09	5,65	7,4	5,6
65	7,19	5,93	5,79	9,7	13
36	7,12	6,24	6,16	9,4	9
64	7,06	5,72	5,91	7,6	8,3
68	7,01	5,32	5,59	NT	17
66	6,94	6,66	6,55	4,5	4,6
31	6,80	6,98	5,56	3,7	3,2
37	6,79	4,77	5,84	36	15
80	6,57	5,16	5,73	NT	13
12	6,39	5,27	6,10	6,5	3,4

### Patentansprüche

1. Serinproteaseinhibitorverbindung der Formel 1



oder eine entsprechende Verbindung, bei welcher die unsubstituierte oder substituierte Amidinogruppe ersetzt ist durch eine substituierte oder unsubstituierte Aminomethylgruppe, worin

$R_1$  und  $R_2$  jeweils unabhängig stehen für Wasserstoff oder Hydroxyl, Alkoxy, Alkyl, Aminoalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxymethoxycarbonyl oder Alkylamino, optional substituiert durch Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy, Oxo, Aryl oder Cycloalkyl,

$R_3$  jeweils unabhängig steht für  $R_1$ ,  $R_2$ , Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Thiol, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylsulfenyl, Alkylsulfonamido, Alkylaminosulfonyl, Halogenalkoxy und Halogenalkyl,

X jeweils unabhängig steht für ein C, N, O oder S Atom oder eine Gruppe CO,  $CR_1$ ,  $C(R_1)_2$  oder  $NR_1$ , wobei wenigstens ein X für C, CO,  $CR_1$  oder  $C(R_1)_2$  steht, mit der Maßgabe, dass, falls die Benzamidogruppe unsubstituiert ist und die Gruppe X-X für  $-CH_2C(R_1)_2-$  steht, dann  $R_1$  Wasserstoff ist oder über ein Heteroatom an das Alkylenkohlenstoffatom gebunden ist,

L für eine organische Brückengruppe, die 1 bis 5 Grundgerüst-atome enthält, welche ausgewählt sind aus C, N, O und S, oder für eine verzweigte Alkylgruppe oder cyclische Gruppe steht,

Y für ein Stickstoffatom oder eine Gruppe  $CR_1$  steht, oder

Y und L zusammen genommen eine cyclische Gruppe bilden,

Cy für eine gesättigte oder ungesättigte monocyclische oder polycyclische, homocyclische oder heterocyclische Gruppe steht, die optional durch Gruppen  $R_3$  substituiert ist, oder für Phenyl steht, das optional durch  $R_3$  substituiert ist,

$Lp(D)_n$  steht für Alkyl, Heterocyclyl, Alkenyl, Alkaryl, Cycloalkyl, Polycycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Aralkyl oder Halogenalkyl oder eine Kombination aus zwei oder mehr solchen Gruppen, wobei diese Gruppen optional substituiert sind durch ein oder mehr der Gruppen Oxa, Oxo, Aza, Thio, Halogen, Amino, Hydroxy oder  $R_3$ , oder ein physiologisch verträgliches Salz hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R_1$  für Wasserstoff steht,  $R_2$  Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl oder Hydroxy ist und  $R_3$  steht für Wasserstoff, Amino, Aminoalkyl, Alkylamino, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Thiol, Alkylthio oder Alkoxy.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin die Brückengruppe X-X steht für  $-CH=CH-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONR_1-$ ,  $-NN-CO-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NN-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-COO-$ ,  $-OC=O-$  oder  $-CH_2CH_2-$ .

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

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin Y für CH steht.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Cy für Aryl oder Heteroaryl steht, das optional substituiert ist durch  $R_3$ .

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Brückengruppe L steht für CO,  $CH_2NH$ ,  $CONR_1(CH_2)_m$ ,  $(CH_2)_mN(R_1)CO(CH_2)_m$ ,  $(CH_2)_{m+2}$ ,  $(CH_2)_mCO(CH_2)_m$ ,  $(CH_2)_mOC=O$ ,  $(CH_2)_mO$  Oder  $CH=CH(CH_2)_m$ , worin m jeweils unabhängig für 0 oder 1 steht.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin  $Lp(D)_n$  steht für die Gruppen Cycloalkyl, Azacycloalkyl, Diazacycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Adamantyl, Decalanyl, Tetrahydrodecalanyl, Bicycloalkyl, Mono- oder Diazabicycloalkyl, Mono- oder Bicycloheteroaromatyl oder lineares oder verzweigtes Alkyl, Alkylen, Alkenyl oder Alkenylen, wobei all diese Gruppen optional substituiert sind durch ein oder mehr Gruppen  $R_3$ , oder für eine Kombination aus wenigstens zwei solcher Gruppen, welche durch eine Spirobrücke oder eine Einzel- oder

Doppelbindung oder durch C=O, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CONR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>-CO- oder -NR<sub>1</sub> verbrückt sind.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen Serinproteaseinhibitor nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff.

10. Verwendung eines Serinproteaseinhibitors gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder nicht menschlichen Körpers zur Bekämpfung eines Zustands, der auf diesen Inhibitor anspricht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen